

پاتولوژی عمومی



جلسه اول: کلیات پاتولوژی

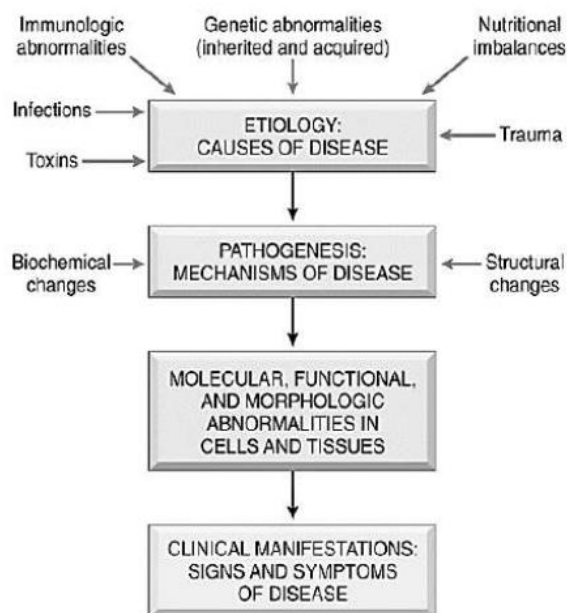
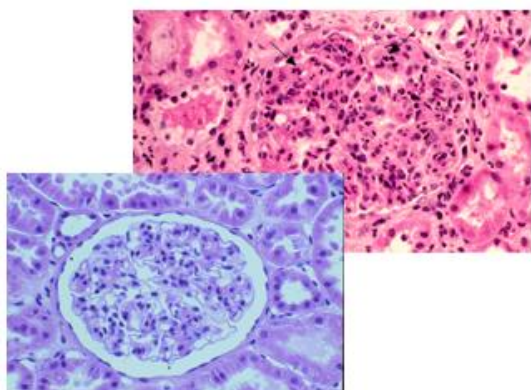
مدرس: دکتر باباحیدریان

نویسندگان: امیراحسان وکیل، آتنا نوربخش، فاطمه هفت‌جواهریان، روزین کرکریان

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

می‌شود. در تصویر پایین، رنگ‌آمیزی اختصاصی را می‌بینیم که خیلی مورد بحث ما نیست. در این بیوپسی، علت بیماری و نوع گلومرونفریتی که منجر به این علائم شده‌اند، مشخص می‌شود.



چگونه پاتولوژیست "تغییرات" را تشخیص می‌دهد؟

پزشک باید علت درخواست نمونه برای پاتولوژی و شرح حال بیمار را اعلام کند.

Gross pathology یا ماکروسکوپی، قسمتی از پاتولوژی است که در آن، ویژگی‌های ماکروسکوپی نمونه ارزیابی می‌شوند. برای مثال، در تصویر صفحه بعد، یک کلیه بزرگ شده (enlarged kidney) را می‌بینید که در بالا، سمت چپ، یک تومور مدور و نیز در نقاط مختلف آن، نواحی دژنراسیون کیستیک دیده می‌شود که علامت پاتوگنومیک Renal cell adenocarcinoma (یا

پاتولوژی چیست؟

کلمه pathology مشتق از pathos به معنی آسیب (suffering) و logos به معنی مطالعه و شناختن است و در فارسی، به آسیب‌شناسی ترجمه می‌شود.

پاتولوژی عمومی، پلی بین پزشکی بالینی و علوم پایه است. در واقع، پاتولوژی عمومی به مثابه تنه درختی است که علوم پایه ریشه‌های آن و مباحث بالینی، شاخه و برگ‌های آن را تشکیل می‌دهند.

پاتولوژیست عمومی، با نمونه‌های متفاوتی مانند خون، مایعات و ادرار در آزمایشگاه تشخیص طبی سر و کار دارد.

توضیح دو اصطلاح:

Etiology یا علت‌شناسی، به معنی یافتن علت بیماری است.

جزوه ۹۴: اتیولوژی به معنی شناخت عاملی است که بیماری را شروع کرده است. ممکن است این عامل داخلی یا خارجی باشد. اشکالات کروموزومی و موتاسیون از انواع اتیولوژی داخلی و بیماری‌های ویروسی و اشعه‌های آسیب‌رسان و اشکالات تغذیه‌ای از انواع اتیولوژی خارجی‌اند.

Pathogenesis به معنی تعیین مکانیسم‌هایی است که پشت بیماری قرار دارند. یعنی توضیح می‌دهد که چه آبشاری از اتفاقات رخ می‌دهند تا در نهایت، sign و symptom (نشانه و علائم) بیماری را مشاهده می‌کنیم.

جزوه ۹۴: پاتوژن بیماری به معنی چگونگی ورود بیماری به سلول و تغییر اندامک‌هاست.

در واقع، اتیولوژی نشان می‌دهد "چرا" یک بیماری ایجاد می‌شود اما پاتوژن می‌گوید آن بیماری "چگونه" ایجاد می‌شود.

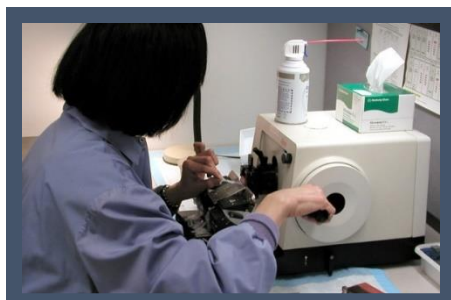
مثال: خانمی با علائم ادم دور چشم، پف صورت، کاهش اشتها، افزایش فشار خون و غیره مراجعه کرده است. کراتین بالا در خون و پروتئین بالا در ادرار (پروتئینوری) مشاهده می‌شود. پس از آزمایشات مختلف، علت مشخص نشده و بنابراین پزشک، بیوپسی کلیه درخواست می‌دهد. تصویر بالایی، گلومرول کلیه با رنگ‌آمیزی روتین هماتوکسیلین-ئوزین (H&E) را نشان می‌دهد. از این رنگ‌آمیزی به صورت روتین در بافت‌شناسی و پاتولوژی استفاده

دومین اتانول مطلق (۱۰۰٪) به مدت ۱/۵ ساعت
سومین اتانول مطلق (۱۰۰٪) به مدت ۱/۵ ساعت
چهارمین اتانول مطلق (۱۰۰٪) به مدت ۲ ساعت
اولین عامل شفاف‌سازی (زایلول) به مدت ۱ ساعت
دومین عامل شفاف‌سازی (زایلول) به مدت ۱ ساعت
اولین پارافین در دمای ۵۸ درجه برای ۱ ساعت
دومین پارافین در دمای ۵۸ درجه برای ۱ ساعت

بافت پس از قرار گرفتن در این محلول‌ها برای قالب‌گیری با پارافین آماده می‌شود. در مرحله قالب‌گیری (embedding)، نمونه آغشته شده به پارافین، با استفاده از دستگاه فشرده‌سازی پارافین (paraffin dispenser) درون قالب پر از پارافین مذاب قرار می‌گیرد تا بلوک پارافینی آماده برش بدست آید:



سپس بلوک پارافینی با استفاده از دستگاه میکروتوم، برش‌های ۵ تا ۱۰ میکرونی داده می‌شود:



clear cell renal carcinoma) است. البته برای تأیید لازم است مقطعی از آن زیر میکروسکوپ برده شود.

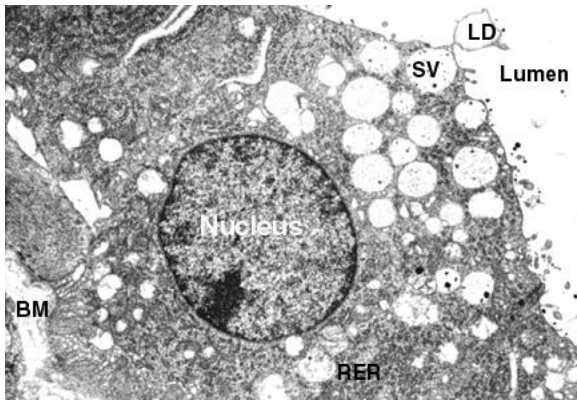


اما برای مشاهده میکروسکوپی، بافت باید پردازش (process) شود. ابتدا نمونه ارسالی حداقل به مدت ۲۴ ساعت، درون فرمالین ۱۰٪ قرار می‌گیرد (بهترین fixative برای غیرفعال شدن آنزیم‌های مخرب بافت) و سپس به کاست منتقل می‌شود. سپس به منظور آب‌گیری، نمونه درون الکل ۷۰، ۸۰، ۹۰ و ۱۰۰ درصد قرار می‌گیرد. در مرحله شفاف‌سازی، به جای الکل، زایلول به درون بافت نفوذ می‌کند که قابلیت مخلوط شدن با الکل و پارافین را دارد. در پایان این مرحله بافت، شفاف‌تر می‌شود. در مرحله آغشته‌سازی (infiltration) نمونه درون پارافین مذاب قرار می‌گیرد تا پارافین به درون بافت نفوذ کند. تمام این مراحل (آب‌گیری با الکل، شفاف‌سازی با زایلول و آغشته‌سازی به پارافین) توسط دستگاه پردازش گر بافت (tissue processor) صورت می‌گیرد:



جزئیات مواد درون هر کاپ دستگاه tissue processor در زیر آمده است که نیازی به حفظ نیست:

اتانول ۷۰٪ به مدت ۱ ساعت
اتانول ۹۵٪ (۹۵٪ اتانول / ۵٪ متانول) به مدت ۱ ساعت
اولین اتانول مطلق (۱۰۰٪) به مدت ۱ ساعت



شاخه‌های مختلف پاتولوژی:

Surgical pathology: مطالعه بافت خارج شده از بیمار حین جراحی به منظور کمک به تشخیص و درمان

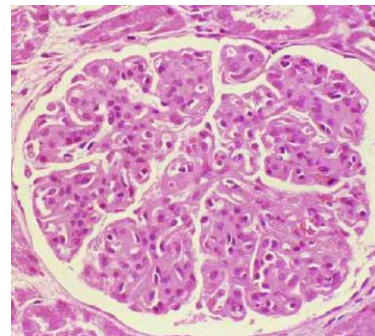
Clinical pathology (آزمایشگاه تشخیص طبی): کارهای مربوط به مایعات، خون و ادرار و مواد دفعی از بدن



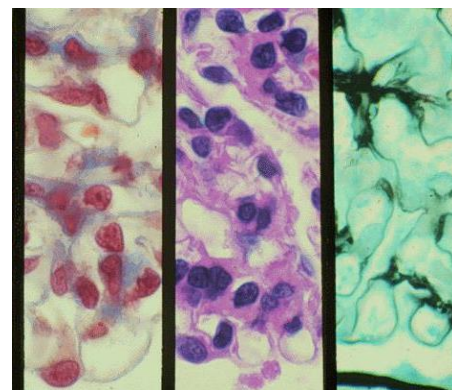
سپس روی لام چسبانده و رنگ‌آمیزی می‌شود و به زیر میکروسکوپ برده می‌شود.



رنگ‌آمیزی به صورت اختصاصی و غیراختصاصی صورت می‌گیرد. رنگ‌آمیزی غیر اختصاصی روتین، هماتوکسیلین-ئوزین (H&E) است:



در زیر، رنگ‌آمیزی‌های اختصاصی بافت کلیه را می‌بینید:

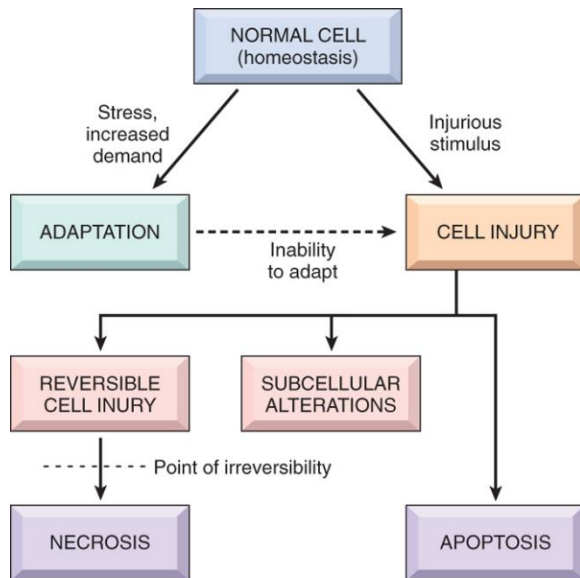


از میکروسکوپ الکترونی برای درک بهتر بافت‌ها استفاده می‌شود که معمولاً در مراکز تحقیقاتی وجود دارد و به ندرت در بیمارستان‌ها و آزمایشگاه‌های تشخیص طبی یافت می‌شود.

تطابق‌های سلولی (Cellular adaptations) با استرس

می‌خواهیم بدانیم که سلول چگونه خود را با آزار و استرس سلولی سازگار می‌کند.

اساس این جلسه، در دیگرام زیر آمده است:



یک سلول نرمال در فضایی به نام هومئوستاز قرار گرفته است. هومئوستازی در واقع همان حالت پایدار (steady state) است. وقتی سلول تحت تأثیر استرس یا افزایش تقاضا قرار می‌گیرد، باید خودش را با این شرایط سازگار (adapt) کند تا به حالت پایدار جدید (new steady state) برسد. اگر استرس آن قدر شدید یا طولانی مدت باشد که سلول نتواند خود را سازگار کند یا محرک آسیب‌زا وجود داشته باشد، آسیب یا آزار سلولی رخ می‌دهد.

در صورت رخداد آزار سلولی، دو حالت داریم: یا آزار برگشت‌پذیر است و یا برگشت ناپذیر. در آزار برگشت‌پذیر، با برداشتن عوامل آزار، سلول به حالت اول باز می‌گردد اما اگر آزار برگشت‌پذیر طولانی مدت شود، سلول نمی‌تواند خودش را سازگار کند و آزار، برگشت‌ناپذیر می‌شود؛ اصطلاحاً گفته می‌شود که سلول به point-of-noreturn یا point of irreversibility رسیده است. در این حالت آزار برگشت‌ناپذیر، مرگ سلولی اتفاق می‌افتد که به صورت نکروز یا آپوپتوز است.

General pathology (پاتولوژی عمومی): مطالعه تغییرات و پاسخ‌های اساسی سلولی و بافتی به محرک‌های پاتولوژیک (در این ترم به مطالعه آن خواهیم پرداخت).

Systemic pathology (پاتولوژی اختصاصی): مطالعه پاسخ‌های اختصاصی هر ارگان خاص (بعد از علوم پایه)

رفرنس، کتاب Robbins basic pathology است.

سرفصل‌های این ترم:

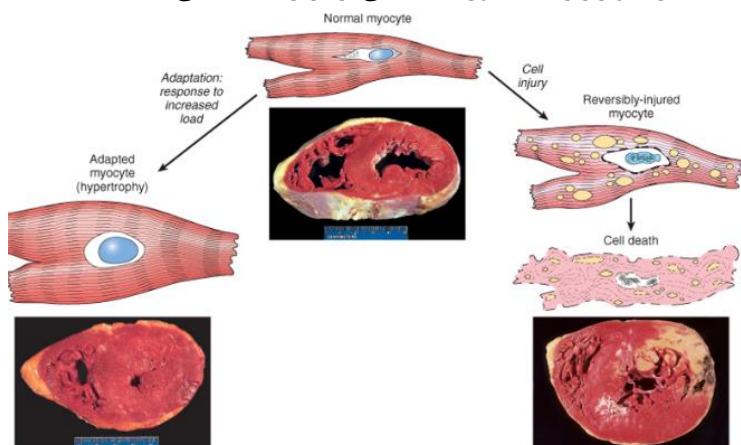
- ✓ آسیب سلولی، مرگ سلولی و تطابق‌ها
- ✓ التهاب حاد و مزمن
- ✓ ترمیم بافت: بازسازی، بهبود و فیبروز
- ✓ اختلالات همودینامیک، ترومبوز و شوک
- ✓ بیماری‌های مربوط به سیستم ایمنی
- ✓ نئوپلازی
- ✓ بیماری‌های ژنتیک و کودکان
- ✓ بیماری‌های محیطی و تغذیه‌ای
- ✓ پاتولوژی عمومی بیماری‌های عفونی

اهداف آموزشی: در این جلسه و سه جلسه پس از آن، با موارد زیر آشنا خواهیم شد:

- دلایل اصلی آسیب سلولی چیست؟
- چگونه سلول خودش را با رویدادهای آسیب‌زا سازگار می‌کند؟
- تغییرات مورفولوژیک آسیب سلولی چه هستند؟
- تغییرات مولکولی، زیرسلولی (subcellular) و میکروسکوپی آسیب سلولی و تطابق چه هستند؟
- چه زمانی اثرات آسیب برگشت‌ناپذیر شده و مرگ سلولی رخ می‌دهد؟
- مثال‌هایی از آسیب سلولی و نکروز
- آپوپتوز چیست؟
- پیر شدن سلول (cellular aging) چیست؟

هایپرتروفی، به معنی تغییر در سایز سلول است. بعضی سلول‌ها نمی‌توانند هایپرپلازی (افزایش تعداد) پیدا کرده و فقط دچار هایپرتروفی (افزایش سایز) می‌شوند و بعضی سلول‌ها می‌توانند هم هایپرتروفی و هم هایپرپلازی پیدا کنند.

در تصویر زیر، یک سلول عضله قلبی نرمال را مشاهده می‌کنید.



وقتی عضله قلب تحت یک استرس قرار می‌گیرد یا بار (load) روی آن زیاد می‌شود، مثلاً دریچه آئورت یا میترال تنگ شود یا انسدادی در مسیر خروجی ایجاد شود، باید خون را با پمپاژ قوی‌تری از قلب خارج کند؛ در نتیجه باید عضله قلبی بزرگتر شده و اصطلاحاً دچار هایپرتروفی پاتولوژیک شود تا بتواند این قدرت را داشته باشد. همان‌طور که در بخش سمت چپ تصویر بالا می‌بینید، عضله قلبی بطن چپ طی تطابق با افزایش بار، از مرکز دچار هایپرتروفی شده است. این هایپرتروفی به صورت کوتاه‌مدت می‌تواند افزایش بار را تحمل کند. ولی اگر این استرس طولانی‌مدت باشد - برای مثال، فشار خون طولانی‌مدت - دیگر عضله قلب نمی‌تواند خودش را تطابق دهد و در نتیجه آسیب سلولی (cell injury) اتفاق می‌افتد. در ابتدا آسیب، برگشت‌پذیر است (رسوب چربی در بخش سمت راست شکل بالا) و پس از آن، مرگ سلولی و آزار برگشت‌ناپذیر ایجاد می‌شود. در gross pathology یک ناحیه زرد رنگ می‌بینیم که بعداً به ناحیه سفیدرنگ تبدیل می‌شود. ناحیه زردرنگ، نشان‌دهنده انفارکتوس است که ناشی از ایسکمی و عدم خون‌رسانی به این منطقه است. ناحیه سفیدرنگ، منطقه‌ای را نشان می‌دهد که سلول‌هایش دچار مرگ شده و از بین رفته‌اند. در بالین می‌بینیم که بیمار درد قفسه‌سینه دارد و نمی‌تواند خوب نفس بکشد. اگر این فرد بمیرد و قلبش اتوپسی شود، می‌توان نواحی زرد تا سفید را دید.

تطابق یا سازگاری (Adaptation) چیست؟

تغییرات برگشت‌پذیر در تعداد، سایز، فنوتیپ، فعالیت متابولیک یا عملکردهای سلول در پاسخ به تغییرات محیط سلول

مهم این است که این تغییرات برگشت‌پذیرند و بنابراین سلول دچار مرگ نمی‌شود.

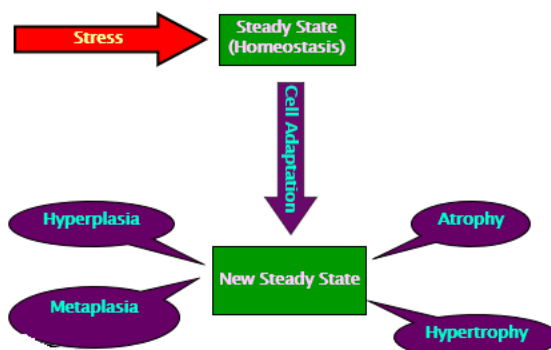
دو نوع adaptation داریم: ۱- فیزیولوژیک ۲- پاتولوژیک

Physiologic adaptation: معمولاً در شرایط فیزیولوژیک اتفاق می‌افتد. یعنی به آن دسته از پاسخ‌های سلول به یک تحریک نرمال اطلاق می‌شود. تحریک نرمال، معمولاً توسط هورمون‌ها یا میانجی‌های شیمیایی درون‌زاد اعمال می‌شود.

مثل زمانی که رحم حین بارداری و پستان حین شیردهی، تحت تأثیر هورمون‌ها بزرگ می‌شود.

Pathologic adaptation: پاسخ به استرس پاتولوژیک سلولی است که باعث می‌شود سلول‌ها ساختار و عملکردشان را برای گریز از آسیب، تغییر دهند.

تفاوت تطابق فیزیولوژیک و پاتولوژیک در این است که معمولاً تطابق پاتولوژیک خارجی (اگزوزن) و تطابق فیزیولوژیک درونی (اندوزن) است.

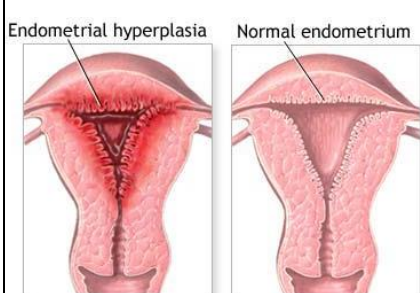


پس در حالت هومئوستازی (steady state) استرس وارد می‌شود و سلول با تطابق، به یک new steady state می‌رسد. چهار نوع تطابق داریم: هایپرتروفی، هایپرپلازی، متاپلازی و آنروفی

هایپرپلازی هورمونی (hormonal hyperplasia): مانند تکثیر اپی تلیوم غده‌ای (glandular) پستان زن در بلوغ و حین بارداری

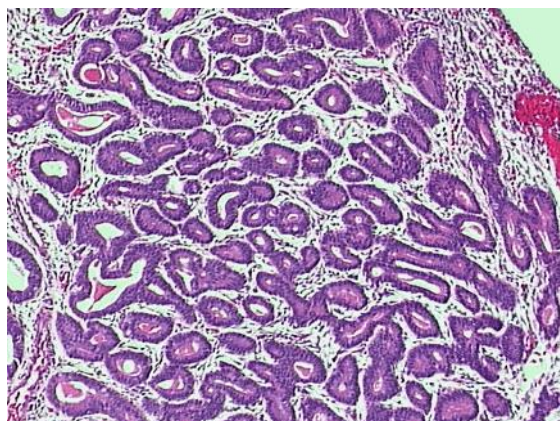
هایپرپلازی جبرانی (compensatory hyperplasia): زمانی اتفاق می‌افتد که قسمتی از یک بافت برداشته شده است (مانند برداشتن قسمتی از کبد در اثر یک بیماری) و در نتیجه، یک تحریک برای هایپرپلازی اتفاق می‌افتد. مثلاً هپاتوسیت‌های باقیمانده کبد و نیز سلول‌های غیرپارانشیمال کبدی، فاکتورهای رشد پلی‌پتیدی را ترشح می‌کنند که باعث می‌شود هپاتوسیت‌های باقیمانده رشد کرده و بافت به اندازه عادی برسد و سپس مهارکننده‌های رشد ترشح می‌شوند تا جلوی رشد اضافه گرفته شود.

Pathologic hyperplasia: این نوع هایپرپلازی در اکثر موارد، ناشی از تحریک بیش از حد هورمونی یا فاکتور رشدی است.



مثلاً، ضخامت اندومتر نرمال کمتر از ۵ mm است (۳-۲). در تصویر سمت چپ می‌بینید که در اثر هایپرپلازی ناشی از ازدیاد هورمونی، ضخامت اندومتر زیاد شده است (۶-۵ mm).

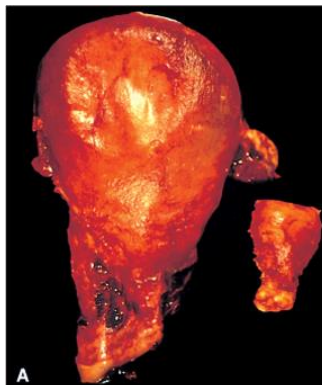
همان‌طور که در تصویر میکروسکوپی زیر می‌بینید، تعداد غدد در اندومتر در فاز تکثیری بسیار زیاد شده است. همچنین برخی غدد کوچک و برخی بزرگ‌تر بوده و برخی شاخه‌دار شده‌اند.



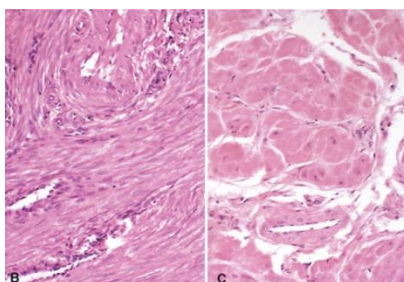
جزوه ۹۴: کمبود اکسیژن یک علت بسیار مهم و شایع برای آسیب و مرگ سلولی است که می‌تواند به علت عدم خون‌رسانی، کمبود اکسیژن در خون و غیره باشد. ایسکمی، به معنی از دست رفتن خون‌رسانی به یک بافت، شایع‌ترین علت هایپوکسی است. انفارکتوس هم نوعی نکروز است که بر اثر انسداد در مسیر خون-رسانی ایجاد می‌شود.

نکروز به معنی مرگ سلول است اما آپوپتوز، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است؛ بدون آن که در اطراف سلول تغییراتی ایجاد شود.

رایبناز: مکانیسم‌های دخیل در هایپرتروفی قلب، دست کم شامل دو نوع پیام‌اند: محرک‌های مکانیکی (مانند کشش) و محرک‌های تروفیک (معمولاً واسطه‌های محلولی هستند که رشد سلول را تحریک می‌کنند، مثل فاکتورهای رشد و هورمونهای آدرنرژیک).



در شکل مقابل، هایپرتروفی رحم باردار (سمت چپ) را می‌بینید که اندازه‌اش چند برابر رحم غیرباردار (سمت راست) است.

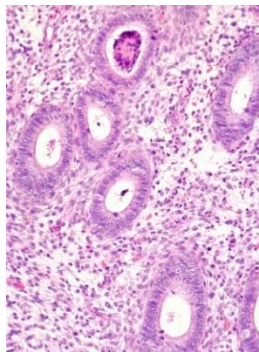


در شکل مقابل، عضله صاف دیواره رحم را می‌بینید که دچار هایپرتروفی فیزیولوژیک شده است.

هایپرپلازی به معنی افزایش تعداد سلول‌هایی با قابلیت تکثیر است ولی بعضی سلول‌ها مانند فیبرهای عضله قلبی و اسکلتی، نمی‌توانند تکثیر شوند و بنابراین تنها اندازه‌شان بزرگ می‌شود (هایپرتروفی) اما فیبرهای عضلات صاف و بسیاری سلول‌ها می‌توانند در پاسخ به محرکی یکسان، هم دچار هایپرتروفی شده و هم تکثیر شوند که این ازدیاد می‌تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد.

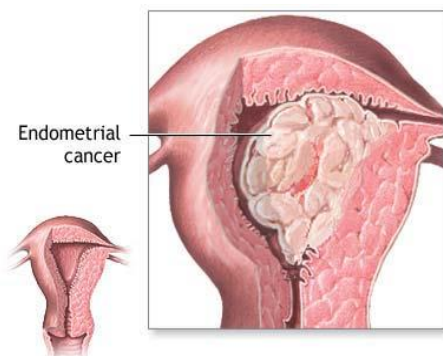
Physiologic hyperplasia شامل دو نوع است:

(شاخه‌شونده) پاپول مانند زگیل (wart) شده است. در واقع، HPV پوست را تحریک می‌کند تا تعداد سلول‌هایش را افزایش دهد.



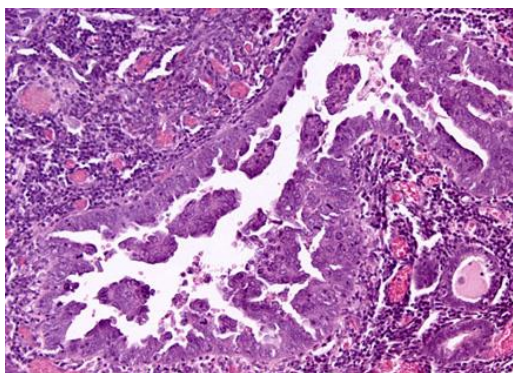
تصویر روبه‌رو، اندومتر طبیعی را در فاز تکثیری (proliferative) نشان می‌دهد. اگر با تصویر بالا مقایسه کنیم، می‌بینیم که غده‌ها کاملاً ساختار توبولار دارند و گرد و مشخص‌اند. به عنوان مثال، میتوز در غده پایینی کاملاً مشخص است. نسبت غدد به استروما در این حالت (فاز تکثیری)، کمتر از یک است.

همان‌طور که گفتیم هایپرپلازی، هایپرتروفی و به طور کلی مکانیسم‌های تطابق، آزار برگشت‌پذیرند. اگر در این مراحل مثلاً هایپرپلازی، علت هایپرپلازی (مثلاً افزایش هورمون یا فاکتور رشد) را حذف کنیم، هایپرپلازی هم متوقف می‌شود ولی اگر مانع نشویم و اجازه ازیاد هورمون و فاکتور رشد را بدهیم، رشد ادامه پیدا کرده و ترشحات سلولی سبب هایپرپلازی منجر به سرطان (تکثیر کانسریک) می‌شوند. در Endometrial Cancer توده تشکیل می‌شود (تفاوت با هایپرپلازی برگشت‌پذیر):

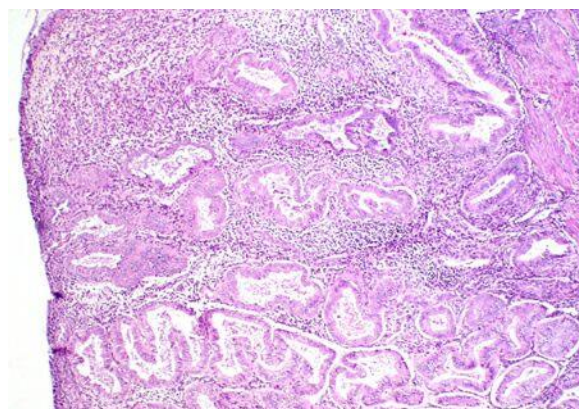


البته همه کانسرها ناشی از هایپرپلازی نیستند اما درصد زیادی از کانسرها رحمی، ناشی از هایپرپلازی اندومترند.

نمای اندومتر cancerous:



تصویر زیر هم همان اندومتر را در فاز ترشحي (secretory phase) از روز ۱۴ به بعد نشان می‌دهد. همان‌طور که می‌بینید ضخامت اندومتر به صورت طبیعی زیاد شده ولی تعداد غدد با فاز تکثیری متفاوت است. در این‌جا، غدد intraluminal folding دارند یعنی در داخل هم پیچ خورده شده‌اند و تعداد غدد زیادتر شده است.



هایپرپلازی پاتولوژیک را معمولاً در فاز تکثیری (proliferative) می‌بینیم (که انتظار هایپرپلازی طبیعی نداریم).

جزوه ۹۴: کیست یا تومور تخمدان یا چاقی، سبب افزایش استروژن و در نتیجه، خون‌ریزی رحمی و هایپرپلازی اندومتر به صورت پاتولوژیک می‌شوند.

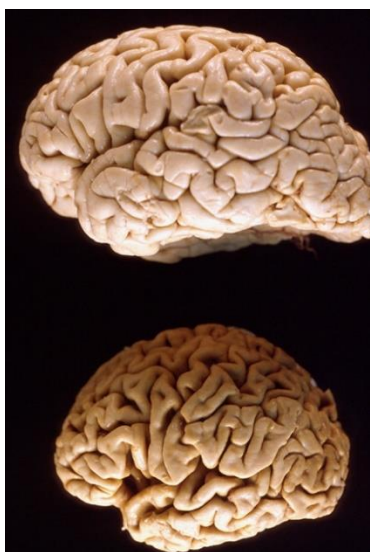
درمان هایپرپلازی در زنان، تجویز پروژسترون است که عکس استروژن عمل می‌کند. در افرادی که پلی‌کیستیک‌اند، متخصص زنان یک یا دو دوره پروژسترون تجویز می‌کند که اکثر اوقات، افراد به شرایط عادی باز می‌گردند.

مثال دیگر برای هایپرپلازی پاتولوژیک، هایپرپلازی پوست ناشی از عفونت ویروسی است. در تصویر زیر، انگشت فردی را می‌بینید که در اثر ویروس پاپیلوماوی انسانی (HPV) دچار برجستگی کراتونیک

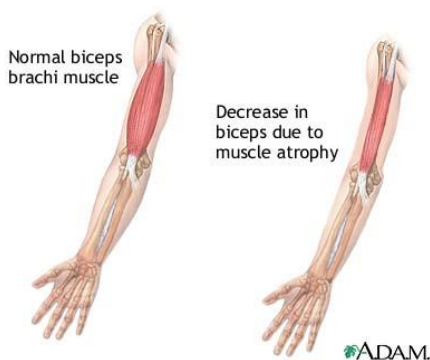
شوند. البته در بیضه (testis) هم آتروفی اتفاق می‌افتد هر چند معمولاً به صورت پاتولوژیک اتفاق می‌افتد؛ در کسانی که بیضه داخل شکمی دارند (بیضه نزول نکرده تا داخل اسکروتوم قرار بگیرد)، بیضه دچار آتروفی می‌شود زیرا تحریک هورمونی رخ نمی‌دهد.

• Aging (Senile atrophy): در اثر کهولت سن، هم عضلات و هم مغز آتروفی می‌شوند که به دلایل مختلفی خواهد بود.

تصویر زیر، آتروفی Senile را نشان می‌دهد. این فرد دچار بیماری آتروفی مغزی (Cerebral atrophy) است که یک بیماری degenerative در اثر کهولت سن است. همان‌طور که می‌بینید، gyrus عمیق‌تر و واضح‌تر شده‌اند.



در تصویر زیر، آتروفی عضلانی ناشی از immobilization دیده می‌شود. در این فرد، سایز سلول میوسیت و قطر بازو نسبت به کسی که دچار آسیب نشده کمتر است.



در تصویر میکروسکوپی می‌بینید که غده اندومتر رحم، شکل عجیب پیدا کرده و این غدد به هم فیوز می‌شوند. ساختارهای پاپیلاری و میتوز شدید نیز در تصویر میکروسکوپی دیده می‌شوند. هسته‌ها نامنظم و بزرگ شده و دارای هستک می‌شوند.

اگر بخواهیم با هایپرپلازی مقایسه کنیم، می‌بینیم که کاملاً نمای متفاوتی دارد. در هایپرپلازی فقط تعداد غدد زیاد شده بود ولی در کانسر، شکل سلول‌ها (شکل عجیب)، اندازه و هسته سلول‌ها هم تغییر می‌کند.

آتروفی، مکانیسم دیگر تطابق است. آتروفی برخلاف هایپرترفی است؛ یعنی با کاهش اندازه سلول (Shrinkage) به دلیل از دست دادن مواد داخل سلولی مواجهیم. اگر تعداد زیادی از سلول‌ها در یک ارگان درگیر آتروفی شوند، کل بافت یا ارگان کوچک می‌شود.

👉 نکته: دقت کنید در آتروفی ممکن است عملکرد سلول کاهش یابد اما به هیچ عنوان سلول آتروفی شده، مرده نیست؛ بلکه سلولی زنده است که function آن کم شده است.

علل آتروفی:

- مهمترین دلیل، کاهش بار کاری سلول است (decreased workload). به طور مثال، شخصی که پایش شکسته و آن را گچ گرفته، اندام کار و حرکت نمی‌کند (immobilization) تا به شکستگی اجازه ترمیم دهد.
- قطع عصب‌رسانی (Loss of innervation): مثلاً شخصی تصادف می‌کند و قطع نخاع می‌شود که باعث می‌شود به آن اندام، اعصاب نرسند و دچار آتروفی شود.
- کاهش خون‌رسانی: بر اثر تصادف یا ایسکمی‌ها یا هر اتفاقی که برای رگ‌ها افتاده، خون‌رسانی به یک منطقه مختل شده و سلول دچار آتروفی می‌شود.
- تغذیه ناکافی: برای مثال، کسانی که دچار کوآشیورکور شده‌اند (سوء تغذیه شدید پروتئین) و به اصطلاح، Protein-Calorie Malnutrition (PCM) دارند، دچار آتروفی می‌شوند.
- عدم تحریک اندوکرینی: به عنوان مثال، در یائسگی و برخی بیماری‌ها، تخمدان هم دچار آتروفی می‌شود زیرا هورمون‌های استروژن و پروژسترون دیگر ترشح نمی‌شوند.

می کنند) به سنگفرشی تبدیل می شود. زیرا بافت تنفسی نمی تواند محیط جدید را تحمل کند؛ پس مجبور می شود به بافتی که tolerant است تبدیل شود. بنابراین squamous metaplasia را در راه های هوایی کسی که heavy smoker است می بینید.

اما مشکل این جاست که متاپلازی، شمشیر دولبه است؛ درست است که squamous metaplasia در بافت تنفسی باعث تحمل بهتر استرس ها می شود و بافت جدید در حفظ حیات برتری دارد ولی از طرف دیگر، این بافت نمی تواند کارهای قبل را انجام دهد؛ پس ترشح موکوس و خارج کردن ذرات خارجی و توکسین ها توسط مژک ها با مشکل مواجه می شود. در نتیجه شرایط نامناسب شده و احتمال کانسر بالا می رود. به همین دلیل افراد سیگاری که به کانسر ریه مبتلا می شوند، معمولاً مقداری squamous metaplasia هم دارند. در واقع متاپلازی، پیش زمینه ای برای کانسر است.

مثال دیگری از متاپلازی پاتولوژیک، متاپلازی انتهای مری ناشی از chronic gastric reflux است. در حالت عادی، بافت انتهای مری اپی تلیوم stratified squamous (سنگفرشی مطبق) دارد. طی رفلاکس، اسفنگتر تحتانی مری شل شده و اسید معده به داخل مری بازگشت (regurgitate) پیدا می کند. بافت معده columnar است و برای Ph اسیدی تعبیه شده ولی بافت مری قادر به تحمل Ph اسیدی نیست. در نتیجه، مجبور می شود برای تحمل شرایط جدید به بافت استوانه ای (اپی تلیوم intestinal) تبدیل شود. اگر این intestinal metaplasia مری خیلی شدید باشد، مری به Barrett's esophagus تبدیل می شود که پیش زمینه آدنوکارسینومای معده و مری خواهد بود. پس این نوع متاپلازی اهمیت بالینی زیادی دارد و در بیوپسی های معده و مری که برای پاتولوژی می آیند، تغییرات متاپلاستیک گزارش می شوند.

بعضی اوقات هم ممکن است متاپلازی استخوانی اتفاق بیفتد. در این حالت، بافت نرم، به ویژه در کانون های آسیب، با استخوان جایگزین می شود.

مثال آخر از متاپلازی، متاپلازی سرویکس است. پوشش سرویکس از ۲ قسمت تشکیل شده است:

- پوشش اگزوسرویکس: اپی تلیوم سنگفرشی مطبق
- پوشش اندوسرویکس یا کانون اندوسرویکال: اپی تلیوم استوانه ای که موسین ترشح می کند.

علل آتروفی را گفتیم؛ اما چه اتفاقی در بدن می افتد که سلول ها دچار آتروفی می شوند؟ مکانیسم های مهم آتروفی:

- کاهش سنتز پروتئین
- افزایش تجزیه پروتئین
- اتوفاژی

همزمان هم سنتز پروتئین کاهش می یابد و از طرفی تجزیه (degradation) پروتئین افزایش می یابد:

کاهش سنتز پروتئین: فعالیت متابولیک به علت از بین رفتن اعصاب، اختلال در خون رسانی، تغذیه ناکافی و غیره کاهش می یابد که منجر به کاهش protein synthesis می شود.

افزایش تجزیه پروتئین: مسیر یوبی کوئتین - پروتئازوم فعال می شود که باعث می شود چندین کپی از یوبی کوئتین پپتیدی کوچک به پروتئین های سلولی متصل شوند و این پروتئین ها را برای تجزیه در پروتئازوم، مورد هدف قرار دهند. این رویداد سبب تسریع لیز پروتئین می شود که در بیماری های کاتابولیک مختلفی، از جمله سرطان و کاشکسی (cachexia) به چشم می خورد.

افزایش اتوفاژی: در جلسه آینده توضیح داده می شود.

سه مکانیسم آتروفی گفته شده معمولاً با درجات مختلفی، به صورت همزمان رخ می دهند.

متاپلازی نوع دیگری از تطابق سلولی است. در این حالت، اگر استرسی اتفاق بیفتد که توسط سلول قابل تحمل نباشد، سلول با سلولی از نوع دیگر جایگزین می شود.

نکته: دقت کنید در این سلول، genetic reprogramming سلول بنیادی رخ می دهد نه این که یک سلول تمایز یافته با سلول تمایز یافته دیگری جایگزین شود. یعنی مثلاً اگر پوشش سنگفرشی است، سلول سنگفرشی مستقیماً به سلول استوانه ای تبدیل نمی شود؛ بلکه در اثر برنامه ریزی جدید در ژنوم سلول های بنیادی آن ناحیه، این سلول ها دیگر به سلول سنگفرشی تمایز نیافته و در عوض، به سلول استوانه ای متمایز می شوند.

مثالی از متاپلازی پاتولوژیک: در افراد heavy smoker در اثر ورود توکسین های پی در پی به ریه، پوشش اپی تلیوم تنفسی، از استوانه ای مژک دار (که مژک ها، مواد آسیب رسان را از ریه ها خارج

استوانه‌ای تمایز نیافته و در عوض، سلول سنگفرشی می‌سازند.

پس یاد گرفتیم که متاپلازی، یک شمشیر دولبه است؛ با وجود ایجاد تطابق با شرایط جدید، ممکن است زمینه کانسر را فراهم کند. در سرویکس رحم به دلیل التهاب مزمن، همیشه مقداری متاپلازی سنگفرشی داریم که اهمیت چندانی ندارد. زمانی این متاپلازی اهمیت پیدا می‌کند که به صورت بسیار گسترده اتفاق بیفتد. این متاپلازی سنگفرشی گسترده، زنگ خطر بزرگی برای پیشروی به سمت کانسر است. گفتیم که برای تشخیص، غدد اندوسرویکال را در استرومای سرویکس پیدا می‌کنیم. اگر روی اپیتلیوم overlying آن‌ها، به جای پوشش استوانه‌ای، پوشش سنگفرشی ببینیم، گزارش squamous metaplasia می‌دهیم که همراه با chronic cervicitis است.

رایبنا: متاپلازی تغییری برگشت پذیر است که در آن یک نوع سلول بالغ (پوششی یا مزانشیمی) توسط یک نوع سلول بالغ دیگر جایگزین می‌شود. در این نوع از سازگاری، سلولی که بهتر قادر به تحمل محیط نامناسب است، جایگزین سلولی می‌شود که نسبت به یک استرس خاص حساس می‌شود.

جزوه ۹۴: لزوماً بافت جدید بهتر نیست، بلکه مقاوم تر است. متاپلازی طولانی مدت، ریسک کانسر را افزایش می‌دهد.

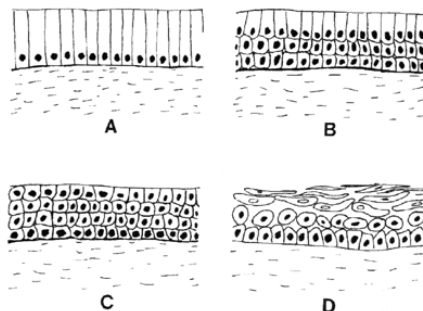
متاپلازی نیز به دو شکل فیزیولوژیک و پاتولوژیک روی می‌دهد: متاپلازی پاتولوژیک مانند جایگزینی بافت استوانه‌ای مؤکدار (ciliated columnar) با سلول‌های سنگفرشی (squamous) در افراد سیگاری که در صورت ادامه، منجر به کانسر می‌شود. و نیز متاپلازی در سرویکس، ریسک کانسر سرویکس رحم را افزایش می‌دهد. همچنین رفلاکس معده سبب تبدیل بافت مری از سنگفرشی به استوانه‌ای می‌شود.

مثال متاپلازی فیزیولوژیک: در زنان یائسه، سلول‌های سنگفرشی، جایگزین سلول‌های استوانه‌ای رحم می‌شوند.

در این جلسه در مورد ۴ نوع تطابق (adaptation) صحبت کردیم:

هایپر تروفی، هایپرپلازی، آتروفی و متاپلازی

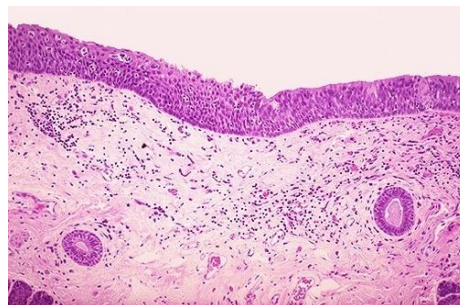
اگر علت آسیب را برداریم، تمامی این حالات برگشت پذیرند که نکته بسیار مهمی است. در جلسات آینده در مورد آزارهای برگشت پذیر و غیر قابل بازگشت صحبت خواهیم کرد.



شکل مقابل متاپلازی سنگفرشی را به صورت شماتیک نشان می‌دهد. در شکل A، اپی‌تلیوم طبیعی (استوانه‌ای) را می‌بینید. طی شکل‌های B تا D، سلول‌های بنیادی به دلیل reprogramming به سلول

یعنی یک transition طبیعی بافت از سنگفرشی به استوانه‌ای در عمق رخ می‌دهد (نه متاپلازی). اما گاهی سرویکس به دلایل مختلف، دچار التهاب شده و التهاب مزمن با لنفوم lymphoplasmacytic (سلول‌های لنفوم با مشخصات هم لنفوسیت و هم پلاسماسل) همراه می‌شود. بافت استوانه‌ای اندوسرویکس نمی‌تواند التهاب مزمن را تحمل کند و به بافت مقاوم-تری (سنگفرشی) تبدیل می‌شود. به همین دلیل می‌گوییم سرویکس دچار squamous metaplasia شده است. پس chronic cervicitis با squamous metaplasia همراه می‌شود.

همان‌طور که در شکل زیر می‌بینید، سرویکس یک نمای کاملاً اِدوماتوز (متورم) دارد و پر از سلول‌های التهابی و لنفوسیت است. غدد اندوسرویکس را داخل استروما می‌بینید که پوشش استوانه‌ای دارند. اما می‌بینید که اپیتلیوم overlying، به جای استوانه‌ای، سنگفرشی است.



نحوه تشخیص squamous metaplasia: در استروما، غدد اندوسرویکسی را می‌بینیم که رویشان به جای پوشش استوانه‌ای، اپی‌تلیوم سنگفرشی قرار گرفته است. می‌دانیم غدد برای ترشح نیاز به مجرا دارند و این مجرا باید اپی‌تلیوم استوانه‌ای داشته باشد. وقتی این پوشش، سنگفرشی می‌شود، مجرا بسته شده و قاعده اندوسرویکس، نمای کیستیک پیدا می‌کند. در کلاس عملی خواهید دید که در chronic cervicitis همراه با squamous metaplasia، غدد کیستیک نمایان می‌شوند.

✓ سؤال: کدام یک از زوج عبارت‌های زیر در ارتباط با تطابق سلولی در مقابل استرس صحیح است؟

(۱) هایپرتروفی - افزایش حجم در اثر استرس مکانیکی در بافت‌هایی که سلول‌هایشان فاقد قدرت تقسیم‌اند.

(۲) هایپرپلازی - افزایش تعداد سلول‌ها تحت تأثیر فاکتور رشد در بافت‌هایی که سلول‌هایشان فاقد قدرت تقسیم‌اند.

(۳) آتروفی - کاهش حجم عضو در اثر اختلالات متابولیسم که منجر به افزایش و انباشتگی چربی داخل سلول می‌شود.

(۴) متاپلازی - تبدیل سلول‌های سالم به سلول‌هایی با قابلیت تقسیم زیاد و سریع

پاسخ: گزینه ۱

پاتولوژی عمومی



جلسه دوم: کلیات آزارهای سلولی (۱)

مدرس: دکتر باباحیدریان

نویسندگان: علی باغشاهی، کیانا اورنگی، علیرضا خلفی منفرد، صدف پروین

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

آزار سلولی

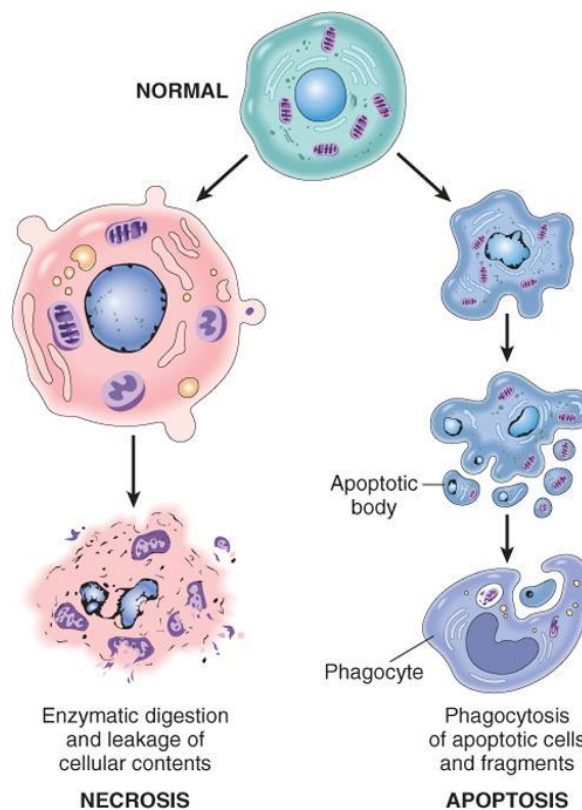
در جلسه پیش گفتیم که آسیب یا آزار سلولی می‌تواند برگشت‌پذیر یا برگشت‌ناپذیر باشد:

آسیب سلولی برگشت‌پذیر در مراحل اولیه آسیب یا فرم خفیف آن دیده می‌شود. در این مرحله، تغییرات ساختاری و عملکردی ایجاد می‌شوند اما با برداشتن عامل و محرک آزار سلولی، این تغییرات برمی‌گردند.

اما اگر به نقطه آسیب سلولی برگشت‌ناپذیر برسیم، یعنی آسیب به اندازه‌ای شدید یا طولانی‌مدت باشد که سلول نتواند تغییرات را بازگرداند، دچار مرگ سلولی می‌شود که شامل نکروز و آپوپتوز است. نکروز و آپوپتوز در مکانیسم، مورفولوژی، نقش در بیماری و فیزیولوژی متفاوت‌اند.

نکروز و آپوپتوز:

در دیاگرام زیر، تفاوت‌های نکروز و آپوپتوز نشان داده شده است:



در نکروز (سمت چپ تصویر)، ایجاد برآمدگی‌ها (blebbing)، vacuolization، هضم آنزیماتیک داخل سلولی، از بین رفتن غشا و نشت مواد داخل سلول به خارج رخ می‌دهد اما در آپوپتوز

(falling off) (سمت راست تصویر)، غشای پلاسمایی از بین نمی‌رود؛ بلکه هسته و سیتوپلاسم به صورت قطعه‌قطعه از سلول کنده شده و توسط فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند.

جدول تفاوت‌های نکروز و آپوپتوز:

Feature	Necrosis	Apoptosis
Cell size	Enlarged (swelling)	Reduced (shrinkage)
Nucleus	Pyknosis → karyorrhexis → karyolysis	Fragmentation into nucleosome-sized fragments
Plasma membrane	Disrupted	Intact; altered structure, especially orientation of lipids
Cellular contents	Enzymatic digestion; may leak out of cell	Intact; may be released in apoptotic bodies
Adjacent inflammation	Frequent	No
Physiologic or pathologic role	Invariably pathologic (culmination of irreversible cell injury)	Often physiologic means of eliminating unwanted cells; may be pathologic after some forms of cell injury, especially DNA and protein damage

اولین تفاوت در اندازه سلول است: در نکروز، سلول متورم شده و بزرگ می‌شود اما در آپوپتوز سلول، چروکیده و کوچک می‌شود.

تفاوت بعدی در هسته است. در نکروز مراحل پیکنوز، کارپورکسی و کارپولیز داریم. در پیکنوز، هسته کوچک می‌شود؛ سپس در کارپورکسی هسته تکه‌تکه شده و در کارپولیز، هسته توسط آنزیم‌ها تجزیه شده و حالت بازوفیلی خود را از دست می‌دهد (محو و حل شدن هسته به گونه‌ای که در پایان نکروز، تنها شبحی از هسته دیده می‌شود). اما در آپوپتوز قطعه‌قطعه شدن و ایجاد تکه‌هایی با اندازه نوکلئوزوم (apoptotic bodies) دیده می‌شود. البته ممکن است پیکنوز هم دیده شود.

غشای پلاسمایی در نکروز از بین می‌رود اما در آپوپتوز، غشا دست-نخورده باقی مانده و تنها ساختار سلولی دستخوش تغییر می‌شود (به‌ویژه نحوه قرارگیری چربی‌ها).

در نکروز به دلیل از بین رفتن غشا، اجزای سلولی هضم آنزیمی شده و به خارج نشت پیدا می‌کنند اما در آپوپتوز این اتفاق نمی‌افتد.

مهم‌ترین و شایع‌ترین عامل آزار سلولی، کمبود اکسیژن (oxygen deprivation) است. این آسیب می‌تواند در اثر ایسکمی (کاهش خون‌رسانی در اثر قطع جریان یا تروما)، هایپوکسی به دلیل بیماری‌های ریوی (مثلاً مبتلایان به COPD یا افراد سیگاری به دلیل انسداد راه‌های هوایی)، آنمی شدید مزمن (به دلیل اختلال در حمل اکسیژن توسط هموگلوبین) یا مسمومیت با کربن مونوکسید (اکسیژن داریم اما به دلیل تمایل بیشتر هموگلوبین به CO نسبت به O_2 فرد دچار خفگی می‌شود) و غیره ایجاد شود.

عوامل شیمیایی مثل توکسین‌ها، محرک‌های social مثل سیگار و اتانول، حتی مواد غیر سمی در غلظت‌های نامناسب (مثل نمک، شکر و اکسیژن) می‌توانند اثرات سمی داشته باشند (مثل هایپرناترمی در اثر سدیم زیاد یا کمای دیابتی در اثر هایپوگلاسمی یا هایپرگلاسمی)، انواع دارو و غیره

📖 **بیشتر بدانید:** کمای دیابتی یکی از جدی‌ترین عوارض دیابت است که در آن فرد به علت قندخون بسیار بالا (هایپرگلاسمی) یا بسیار پایین (هایپوگلاسمی) هشیاری خود را به صورت کامل از دست می‌دهد.

عوامل عفونی شامل هر نوع عفونت باکتریایی، قارچی یا انگلی به علت تولید مواد اندوتوکسین می‌توانند باعث آزار سلولی شوند.

واکنش‌های ایمنولوژیک مثل شوک آنافیلاکسی (جزو واکنش‌های افزایش حساسیت فوری)، مازاد کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی، بیماری‌های خودایمنی یا واکنش به بافت پیوندی نیز می‌توانند باعث آزار سلولی و آسیب بافتی شوند.

اختلالات ژنتیکی: بدشکلی‌ها، بیماری‌های متابولیک، سندروم داون، هموگلوبینوپاتی و غیره می‌توانند باعث آسیب سلولی شوند. مثالی از هموگلوبینوپاتی، گلبول‌های قرمز داسی‌شکل‌اند که در مویرگ‌های انتهایی اندام‌ها گیر کرده و باعث کاهش خون‌رسانی و ایسکمی و سندروم انگشتان و قفسه‌سینه دردناک می‌شود.

عدم تعادل تغذیه‌ای مثل سوءتغذیه پروتئین - کالری (PCM)، کمبود ویتامین‌ها و عناصر ضروری و چاقی

عوامل فیزیکی از جمله تروما، دمای بسیار بالا (هایپرترمی) یا پایین (هایپوترمی)، تابش پرتو و شوک الکتریکی

افتند. یعنی اجزای سلولی دست‌نخورده باقی مانده یا به صورت اجسام آپوپتوتیک آزاد می‌شوند.

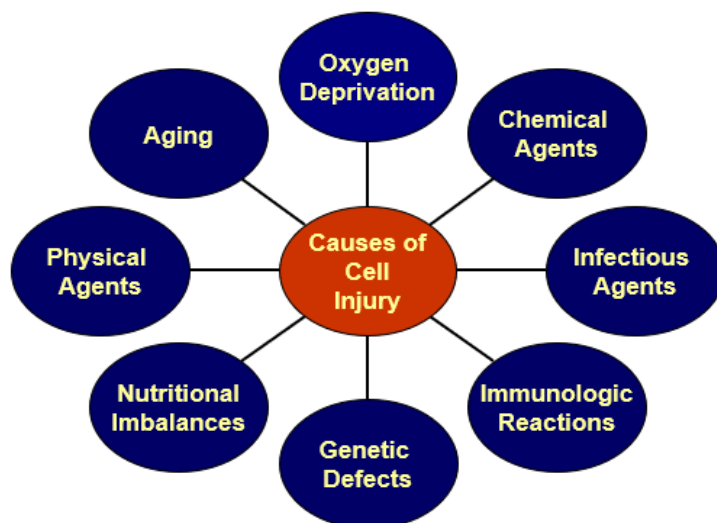
جزوه ۹۴: در نکروز به علت آسیب سلولی، نشت پروتئین‌های درون سلول صورت می‌گیرد؛ مثلاً در قلب تروپونین و کراتین‌کیناز، در مجرای صفراوی کبد، آلبالین فسفاتاز و در کبد ترانس‌آمینازها وجود دارند که در صورت آسیب برگشت‌ناپذیر، میزان این فاکتورها در خون بالا می‌رود.

التهاب اطراف (adjacent inflammation) در نکروز به کرات، به صورت حاد دیده شده و PMN، لنفوسیت و پلاسماسل داریم. اما در آپوپتوز التهاب ایجاد نمی‌شود؛ چون مواد سلولی به خارج نشت نمی‌کنند.

نقش فیزیولوژیک یا پاتولوژیک: نکروز همیشه پاتولوژیک است (اوج آسیب سلولی برگشت‌ناپذیر) اما آپوپتوز می‌تواند فیزیولوژیک (اغلب) یا پاتولوژیک باشد. آپوپتوز فیزیولوژیک همان مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده برای حذف سلول‌های ناخواسته است اما آپوپتوز پاتولوژیک ممکن است پس از برخی آسیب‌های سلولی، به‌ویژه صدمات پروتئینی یا مربوط به DNA رخ دهد.

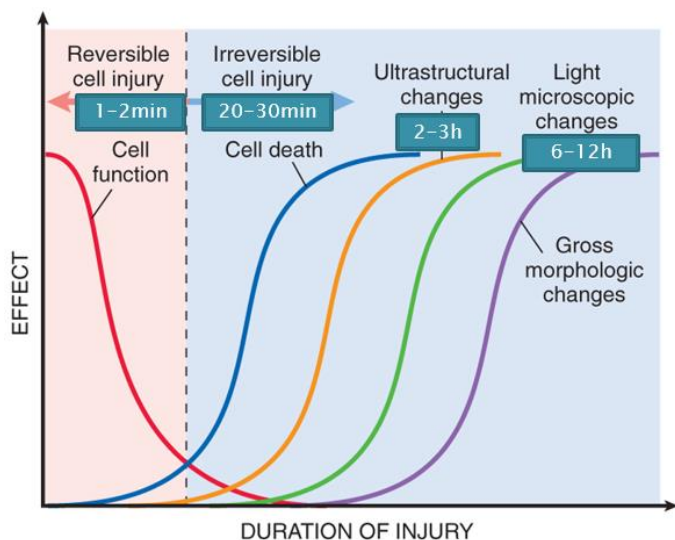
جزوه ۹۴: در آپوپتوز، نقص در DNA یا فاکتور رشد وجود دارد اما در نکروز، آسیب ایسکمی، توکسمی و آزاری وجود دارد که سلول قادر به تحمل آن نیست.

علل ایجاد آسیب سلولی:



جزوه ۹۴: golden time به مدت زمانی اطلاق می‌شود که برای نجات مریض وقت داریم و در صورت از دست رفتن این زمان، آسیب برگشت‌ناپذیر خواهد بود.

بعد از ۲ تا ۳ ساعت، تغییرات مورفولوژیک را زیر میکروسکوپ الکترونی و بعد از ۶ تا ۱۲ ساعت، زیر میکروسکوپ نوری می‌بینیم و تغییرات ماکروسکوپی هم پس از این زمان قابل مشاهده خواهند بود. در نتیجه اگر کسی بمیرد و همان موقع اتوپسی شود، ممکن است آن‌ا تغییرات بافتی را نبینیم؛ یعنی مشاهده این تغییرات به زمان احتیاج دارد.



این اعداد برای عضلات اسکلتی اندام‌ها متفاوت است. تغییرات برگشت‌ناپذیر برای عضلات اسکلتی، به جای ۲۰ تا ۳۰ دقیقه، پس از ۲ تا ۳ ساعت اتفاق می‌افتد؛ در نتیجه به نسبت عضله قلبی، زمان بیشتری برای نجات عضله‌ای مانند عضله پا داریم.

جزوه ۹۴: از دست دادن عملکرد، پیش از مرگ سلولی رخ می‌دهد (طی یکی دو دقیقه در میوسیت قلب) و تغییرات ریخت‌شناسی سلول، پس از مرگ آن از طریق میکروسکوپ قابل مشاهده است.

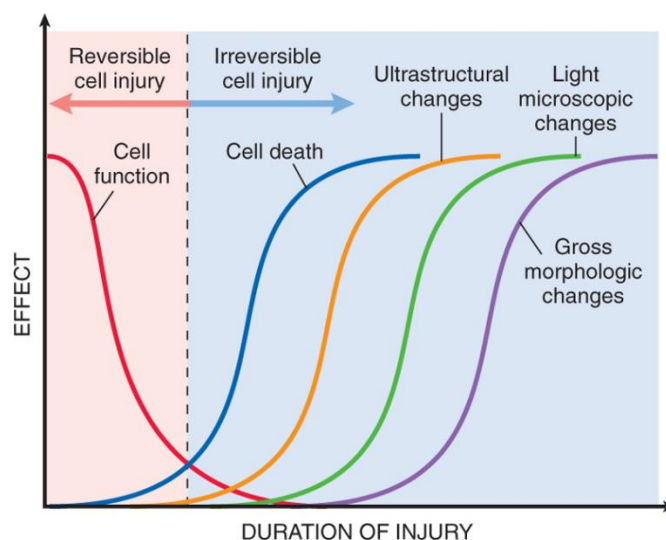
گفتیم که در هر فرد دچار MI، تعدادی سلول می‌میرند. حال این سؤال مطرح می‌شود که چرا برخی پس از MI زنده مانده و برخی می‌میرند. این مسئله بستگی به این دارد که کدامیک از رگ‌های قلبی درگیر شده و وسعت انفارکتوس و ایسکمی و نکروز چقدر است. اگر کم باشد، مقداری از عملکرد کاسته می‌شود اما بیمار به زندگی عادی برمی‌گردد ولی اگر وسعت بالا باشد، فرد می‌میرد.

در پیری (aging) به دلیل اختلال در همانندسازی و ترمیم، سلول به آسیب پاسخ نداده و مرگ سلولی رخ می‌دهد.

جزوه ۹۴: آسیب‌پذیرترین سلول‌ها، سلول‌های مغزی‌اند.

مورفولوژی سلول و آسیب بافتی

چطور می‌فهمیم که آزار سلولی اتفاق افتاده است؟ چه تغییرات مورفولوژیکی را زیر میکروسکوپ الکترونی و نوری می‌بینیم؟ در دیاگرام زیر، رابطه مدت زمان آزار و اثر آن بر سلول نشان داده شده است.

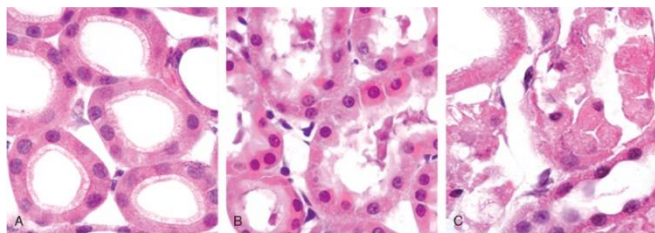


ابتدای دیاگرام (قسمت صورتی)، ناحیه آسیب سلولی برگشت‌پذیر است که در همین آسیب برگشت‌پذیر هم عملکرد سلول تنزل پیدا می‌کند. در قسمت بعد (آبی)، آزار سلولی برگشت‌ناپذیر را مشاهده می‌کنیم. در این حالت مرگ سلولی اتفاق می‌افتد؛ سپس تغییرات فراساختاری (ultrastructural) (تغییرات بسیار ریز) را زیر میکروسکوپ الکترونی و سپس میکروسکوپ نوری می‌بینیم و در نهایت تغییرات مورفولوژیک ماکروسکوپی (gross) را در پاتولوژی می‌بینیم؛ البته این دیاگرام در سلول‌های مختلف متفاوت است.

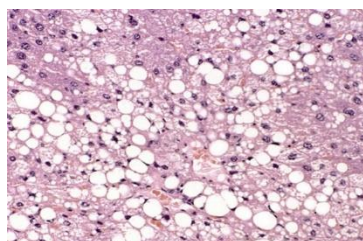
اگر دیاگرام را برای میوسیت قلب بررسی کنیم (دیاگرام ستون بعد)، فقط ۱ تا ۲ دقیقه برای آزار برگشت‌پذیر وقت داریم. پس از ۲۰ تا ۳۰ دقیقه هم آزار سلولی برگشت‌ناپذیر را داریم؛ یعنی برای کسی که دچار سکته قلبی (MI) می‌شود، golden time بسیار کمی داریم و از آن‌جا که در این افراد، آزار سلولی بیش از یکی دو دقیقه طول می‌کشد، مقداری مرگ سلولی همیشه وجود خواهد داشت.

شود که براساس میزان چربی، ممکن است در نهایت به سیروز کبدی تبدیل شود (به علت مصرف الکل و هپاتیت C).

در اشکال زیر، توپول‌های پروگزیمال کلیه را می‌بینیم. در شکل A (سمت چپ) توپول سالم دیده می‌شود. در شکل B (تصویر وسط)، آزار برگشت‌پذیر را می‌بینیم که در آن، سلول‌های توپول پروگزیمال دچار تورم شده و به صورت میکروسکوپی، یک سری واکوئل واضح در سیتوپلاسم می‌بینیم. در شکل C (تصویر سمت راست)، آزار برگشت‌ناپذیر را داریم و Acute Tubular Necrosis (ATN) (نکروز توپولار حاد) اتفاق افتاده است. برخی از این توپول‌ها، هسته‌هایشان را از دست داده، سیتوپلاسم‌شان اتوزینوفیل‌تر شده و دچار نکروز و مرگ سلولی شده‌اند.



در تصویر میکروسکوپی کبد، droplet چربی کوچک و بزرگ را در نتیجه آزار برگشت‌پذیر ناشی از ایسکمی می‌بینیم.



به این حالت، micro & macrovesicular steatosis می‌گوییم. برای این دو حالت تشخیص افتراقی وجود دارد؛ برخی داروها و بیماری‌ها موجب استئاتوزیس microvesicular

و برخی موجب استئاتوزیس macrovesicular می‌شوند و گاهی ترکیب هر دو در بافت کبد دیده می‌شود.

در شکل سمت چپ تصویر صفحه بعد، کبد نرمال را می‌بینیم. در شکل وسط می‌بینیم که کبد بزرگتر از حد معمول شده و در تصویر میکروسکوپی، droplet چربی دیده می‌شوند (آزار برگشت‌پذیر موسوم به استئاتوزیس). در شکل سمت راست، کبد کوچک‌تر شده و در آن الگوی coarse nodular دیده می‌شود. در حالت میکروسکوپی، مناطق صورتی‌رنگ همان ندول‌ها یا لوپول‌های کبدی‌اند؛ یعنی بافت کبد به صورت ندولار (گرد گرد) در آمده است.

آزار سلولی برگشت‌پذیر زیر میکروسکوپ نوری:

دو تغییر آزار سلولی برگشت‌پذیر زیر میکروسکوپ نوری: تورم سلولی (cellular swelling) و تغییر چربی (fatty change)

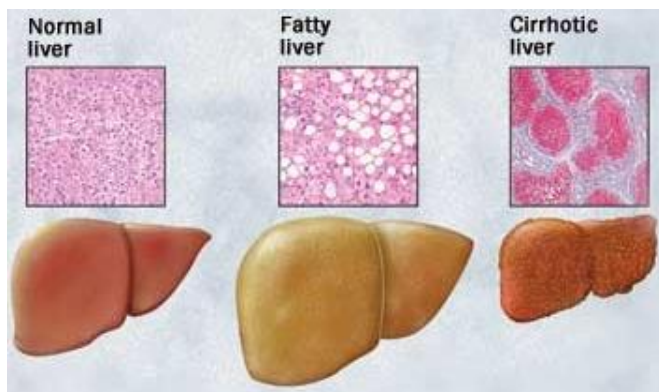
تورم سلولی: در غشای سلولی، پمپ سدیم-پتاسیم وابسته به ATP وجود دارد. زمانی که آزار سلولی یا ایسکمی اتفاق می‌افتد، تولید ATP مختل شده و این پمپ از کار می‌افتد. در نتیجه، سدیم و به دنبال آن آب، وارد سلول شده و سلول می‌ترکد.

جزوه ۹۴: نوع دیگری از تورم، تورم شبکه اندوپلاسمی صاف است. این شبکه در سم‌زدایی نقش دارد. داروهای ضد تشنج مانند باربیتورات‌ها با اثر بر این شبکه، فعالیت آن را افزایش داده تا میزان سمی بودن این داروها کاهش یابد. اگر فرد به مدت طولانی از این داروها استفاده نماید، شبکه اندوپلاسمی صاف دچار تورم شده و دیگر نمی‌تواند مانند قبل، تشنج را کاهش دهد. در نتیجه پزشک باید از داروی دیگری استفاده نماید (علت تورم شبکه اندوپلاسمی صاف، مقاومت بدن به دارو است). مکانیسم عمل الکل و اتانول نیز همین‌گونه است.

تغییرات ذکر شده، برگشت‌پذیرند. همواره پیش از آسیب برگشت‌ناپذیر، آسیب برگشت‌پذیر رخ می‌دهد. معمولاً تغییرات تورم پس از ایسکمی یا اثر مواد توکسیک رخ می‌دهند. مثلاً در توپول‌های کلیوی، ابتدا در اثر خون‌رسانی ناکافی یا مسدود شدن رگ، تورم سلولی رخ داده و در صورت ادامه این شرایط، بافت نکروز می‌شود. **رایبنز:** اگر بیمارانی که برای درمان صرع از فنوباریتال استفاده می‌کنند، مصرف الکل خود را افزایش دهند، ممکن است به دلیل القای ER صاف در پاسخ به الکل، دچار افت غلظت خونی داروی ضد تشنج به سطوح پایین‌تر درمانی شوند (یعنی غلظت دارو در خون آن‌قدر پایین بیاید که تأثیری بر روند درمانی نداشته باشد). بدن نسبت به داروهای خواب‌آور نیز به تدریج مقاومت پیدا می‌کند.

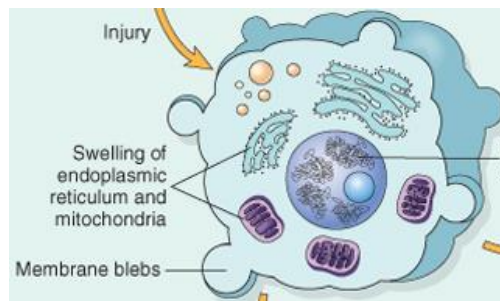
تغییرات چربی: در بافت‌های درگیر با متابولیسم چربی (معمولاً کبد و به مقدار خیلی کمتری قلب) اتفاق می‌افتد.

جزوه ۹۴: در نمونه افرادی که کبد چرب دارند (در صورت داشتن درد با سونوگرافی تشخیص داده می‌شود و اگر خفیف‌تر باشد، بیوپسی انجام می‌گیرد)، واکوئل‌های دوکی و بزرگ چربی دیده می‌-



بافت آبی در میکروسکوپی، نشان‌دهنده فیروز کبدی است که در رنگ‌آمیزی تری کروم به این رنگ درمی‌آید؛ یعنی فرد دچار کبد سیروتیک (cirrhotic liver) شده که در اثر مرگ سلولی و آزار برگشت‌ناپذیر است. این اتفاق ممکن است بر اثر داروها، هپاتیت‌ها یا الکل رخ دهد و در این مرحله، کاری از دست پزشک برنمی‌آید و تنها گزینه، پیوند کبد است.

تغییرات فراساختاری در آزار سلولی برگشت‌پذیر:

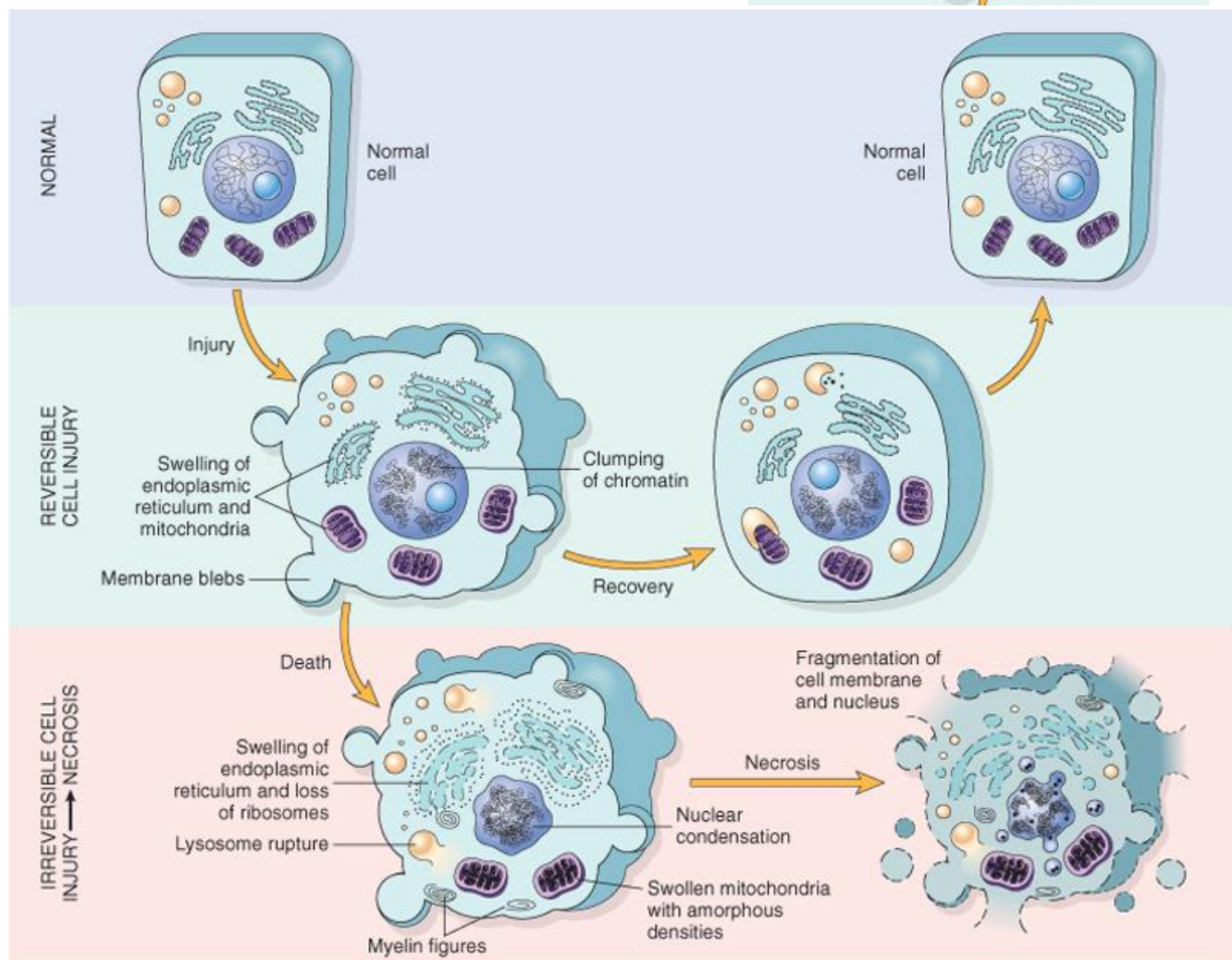


تغییرات غشای پلاسمایی: شامل برآمدگی‌های غشایی (blebbing)، صاف شدن (blunting) ریزپرها (مثل قبل sharp نیستند) و شل شدن اتصالات بین سلولی

تغییرات میتوکندریایی: شامل تورم و تراکم (densities)

تغییرات هسته‌ای

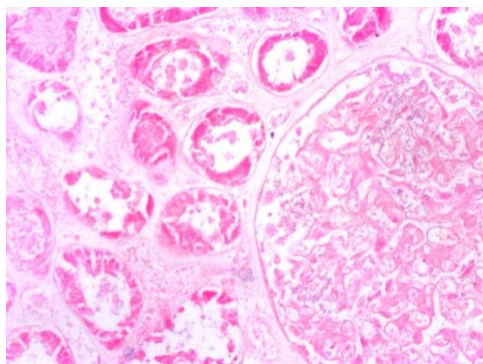
اتساع شبکه آندوپلاسمی



این تغییرات مورفولوژیک به دلیل دو پروسه اصلی رخ می‌دهند: هم‌آنزیمی (اتولیز یا هترولیز) و دنا توره شدن پروتئین‌ها بسته به این که کدام یک از این دو اتفاق غالب باشند، نوع نکروز متفاوت خواهد بود.

تغییرات سیتوپلاسمی متعاقب نکروز:

- افزایش اتوزینوفیلی به دلیل افزایش پروتئین‌های دنا توره شده و از بین رفتن RNA سیتوپلاسمی - همان‌طور که می‌دانید، رنگ‌آمیزی رایج پاتولوژی H&E است که در آن، هماتوکسیلین هسته را بنفش و اتوزین با اتصال به پروتئین‌های سیتوپلاسمی، سیتوپلاسم را صورتی می‌کند. در نکروز، هسته از بین رفته و بازوفیل سلول کاهش می‌یابد؛ در نتیجه افزایش اتوزینوفیلی رخ داده و بافت صورتی‌تر دیده می‌شود.
- ظاهر شیشه‌ای و شفاف: گلیکوژن سلول به دلیل ایسکمی و کمبود اکسیژن تخلیه شده و سلول ظاهری شیشه‌مانند پیدا می‌کند.
- واکوئلاسیون: ممکن است به دلیل دژنره شدن ارگانل‌ها، سلول واکوئله شده و ظاهر بیدزده (moth-eaten) پیدا کند.
- اجسام میلی‌بی برجسته (بقایای غشا)



تغییرات هسته متعاقب نکروز:

- کاریولیز (karyolysis): تجزیه و لیز هسته و بنابراین کاهش بازوفیلی هسته (محو شدن هسته).
- پیکنوز (pyknosis): کوچک و چروک شدن هسته و افزایش بازوفیلی
- کاریورکسی (karyorrhexis): قطعه‌قطعه شدن هسته پیکنوز شده طی یکی دو روز

بخش بالای شکل صفحه قبل، نشان‌دهنده سلول نرمال است. بخش وسط آزار برگشت‌ناپذیر را نشان می‌دهد. در این ناحیه، blebbing ایجاد شده، حاشیه مسواکی (brush border) از بین رفته، تورم رتی‌کولوم اندوپلاسمی و میتوکندری داریم و کروماتین به تدریج متراکم (clump) شده و هسته دچار پیکنوز می‌شود تا به سمت آزار برگشت‌ناپذیر برود. اگر در این مرحله، عامل آزار از بین برود، سلول recover شده و به حالت قبل بازمی‌گردد اما اگر به مرحله آزار برگشت‌ناپذیر (پایین‌ترین قسمت شکل) برسد، سلول دچار مرگ شده و غیر قابل ریکاوری می‌شود. در این حالت تورم رتی‌کولوم اندوپلاسمی افزایش یافته و ریبوزوم‌ها از بین می‌روند، لیزوزوم‌ها پاره می‌شوند. میتوکندری‌ها دچار تورم شده و تراکم‌های آمورف پیدا می‌کنند و هسته متراکم می‌شود. سپس نکروز اتفاق می‌افتد که در آن غشای پلاسمایی از بین رفته، سلول ترکیده، هسته دچار کاریورکسی شده و از بین می‌رود، همچنین هم‌آنزیمی عناصر داخل سلولی و نشت محتویات داخل سلول را خواهیم داشت.

جزوه ۹۴: مرز مشخصی بین آسیب برگشت‌پذیر و برگشت‌ناپذیر وجود ندارد، اما هنگامی که سلول غشای سیتوپلاسمی خود را از دست بدهد یا میتوکندری ناکارآمد شود، وارد فاز irreversible و در نتیجه، نکروز و آپوپتوز خواهیم داشت.

☒ **سؤال:** کدامیک از تغییرات زیر دلیل قطعی غیرقابل بازگشت بودن ضایعه در سلول است؟

- 1) Fatty change
- 2) Nuclear shrinkage
- 3) Mitochondrial swelling
- 4) Membrane bleb

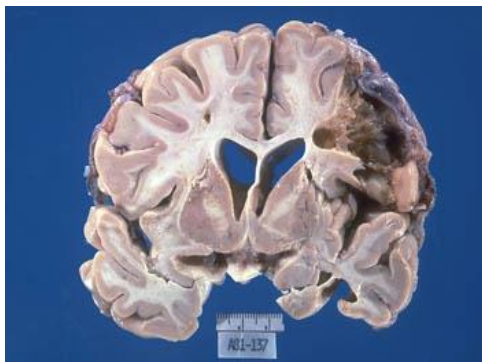
پاسخ: گزینه ۲

آزار سلولی برگشت‌ناپذیر:

آزار برگشت‌ناپذیر به معنی مرگ سلولی بوده و به دو صورت نکروز و آپوپتوز است.

نکروز: به تغییرات مورفولوژیک مرگ سلولی در بافت زنده اطلاق می‌شود. توجه کنید که در نکروز، بافت زنده است اما سلول از بین رفته است.

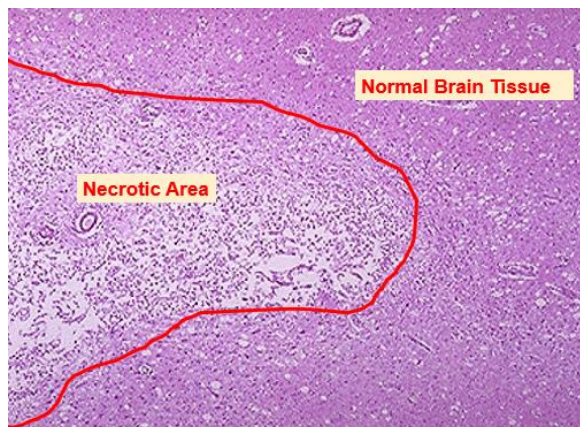
- نکروز میعانی (liquefactive): در این نوع نکروز، هضم آنزیمی غالب است که معمولاً فقط در مغز اتفاق می‌افتد. این نوع نکروز همراه با عفونت باکتریایی یا قارچی گسترده بوده و باعث تجمع WBC ها می‌شود. چون بافت مغز خیلی مهم است، قسمت عفونی بلافاصله از بین رفته و تجمعی از مایع به وجود می‌آید. به همین دلیل، به آن نکروز میعانی می‌گویند.



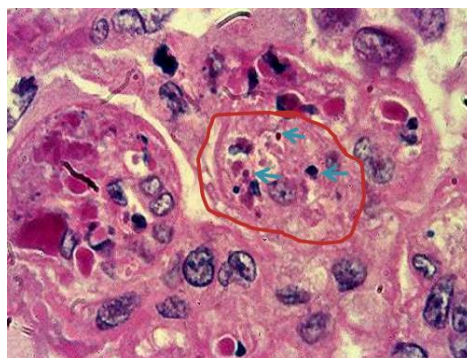
در شکل زیر، نکروز میعانی را می‌بینید که آبسه ناشی از عفونت، باعث از بین رفتن قسمتی از مغز شده و آن قسمت را به صورت یک حوضچه آبکی درآورده است.



قسمت محصور در خط قرمز، ناحیه نکروتیک مغز را نشان می‌دهد که سلول‌های التهابی و شبح سلول‌های مغز در آن دیده می‌شود. این ناحیه در نهایت از بین خواهد رفت.



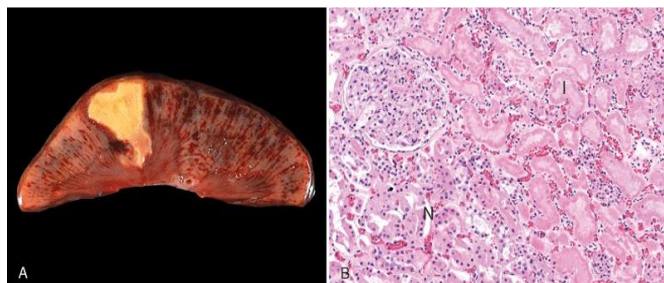
یک تا دو روز پس از مرگ سلولی، هسته کاملاً از بین رفته و رنگ بنفش در بافت دیده نمی‌شود (یک بافت کاملاً صورتی). گلومرول کلیه را در شکل زیر مشاهده می‌کنید. فلش‌ها قطعه‌قطعه شدن هسته (کاریورکسی) را در اثر نکروز نشان می‌دهند.



انواع الگوهای نکروز بافت (بسته به غالب بودن دانتوراسیون یا لیز):

- نکروز انعقادی (coagulative): شایع‌ترین نوع نکروز که در آن دانتوراسیون پروتئین‌ها غالب است. همان‌طور که در بافت کلیه شکل زیر می‌بینید، ناحیه مثلی که زرد تا سفیدرنگ است، به دلیل ایسکمی یا همان انفارکتوس، دچار مرگ سلولی شده است. چون در این نوع نکروز، دانتوراسیون پروتئین‌ها بر هضم آنزیمی غالب است، می‌توان خطوط بیرونی (structural outline) سلول را دید. به طور مثال می‌توان گلومرول را از توبول کلیه تشخیص داد و فهمید این بافت متعلق به کلیه است اما خصوصیت این نوع نکروز این است که در آن، شبی از سلول را می‌توان مشاهده کرد یعنی توبول را تشخیص می‌دهیم اما می‌بینیم که فاقد هسته بوده (در نتیجه، اتوزینوفیلی بالا) و در اطراف آن، سلول‌های التهابی دیده می‌شوند که نشان‌دهنده نکروز ناشی از ایسکمی است. مقداری طول می‌کشد تا هضم آنزیمی این‌ها را خورده و از بین ببرد.

جزوه ۹۴: در نکروز انعقادی، همه پروتئین‌ها دانتوره می‌شوند و بنابراین آنزیمی باقی نمی‌ماند. پس پیش از نابودی توسط ماکروفاژها، ساختار کلی بافت نکروز شده دیده می‌شود.



جزوه ۹۴: نکروز قانقاریایی، تلفیق نکروز انعقادی و میعانی است (نوعی نکروز انعقادی همراه با عفونت باکتریایی) که بیشتر در اندام-ها، به ویژه اندام تحتانی، استخوان و پوست (در اثر ایسکمی) رخ می‌دهد.

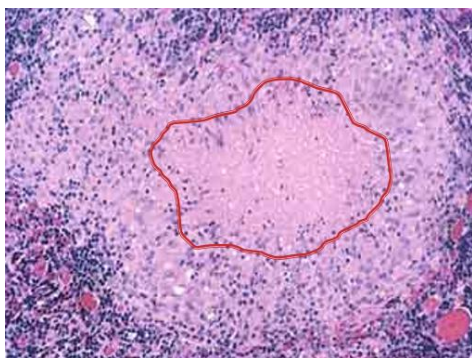
- نکروز پنیری (caseous): نکروزی است که دارای ظاهر ماکروسکوپی پنی‌شکل است و علامت پاتوگنومیک عفونت توبرکلوزیس (سل) است. در نمای ظاهری این نکروز، بافت نکروزه داخل یک ناحیه التهابی مجزا (گرانولوم) محصور شده است. پس در بافت درگیر سل، انتظار مشاهده گرانولوم زیر میکروسکوپ و ظاهر پنی‌ری در نمای ماکروسکوپی داریم.

جزوه ۹۴: در نکروز پنی‌ری، برخلاف نکروز انعقادی، ساختار بافتی به طور کامل از بین رفته و در کانون نکروتیک آن، سلول‌های لیز شده و قطعه‌قطعه‌شده، به آن ظاهر پنی‌ری می‌دهند.

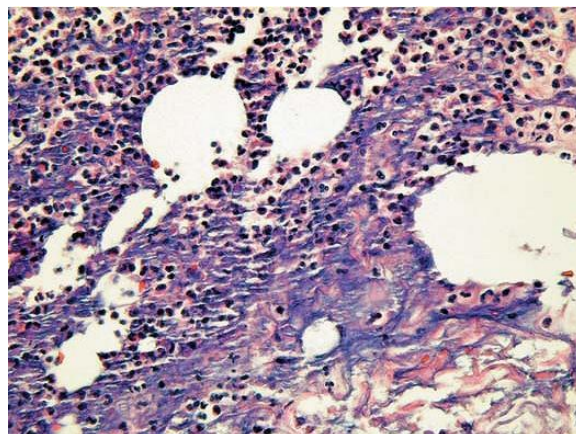
شکل زیر، نمای ماکروسکوپی (gross) ریه درگیر توبرکلوزیس (TB) را نشان می‌دهد. بخش محصور در نوار قرمز رنگ، نکروز پنی‌ری است. کل ریه این فرد به دلیل درگیری گسترده برداشته شده است.



در شکل زیر که نمای میکروسکوپی بافت را نشان می‌دهد، قسمت صورتی‌رنگ مرکز (محصور در نوار قرمز) حاوی ماده آمورف نکروتیک (نکروز پنی‌ری) بوده و اطراف آن سلول‌هایی با سیتوپلاسم فراوان صورتی و هسته بنفش دیده می‌شود که به آن‌ها Epithelioid histiocytes گفته می‌شود.



در تصویر زیر، سلول‌های التهابی شامل PMN و لنفوسیت‌ها را می‌بینید:



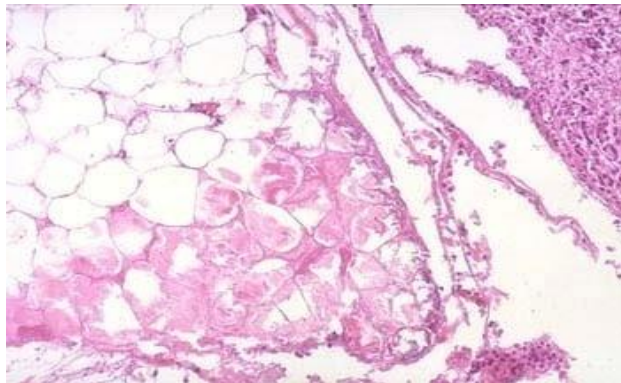
- نکروز گانگرنی یا قانقاریایی (gangrenous): نوعی از نکروز انعقادی گسترده است که معمولاً در اندام‌ها اتفاق افتاده و باعث قطع عضو (amputation) می‌شود. این نوع نکروز معمولاً در افراد دیابتی دیده می‌شود. این افراد نوروپاتی دیابتی دارند یعنی حس پا از بین می‌رود (پا درد، گرما و غیره را حس نمی‌کند)؛ در نتیجه پا دائماً زخم می‌شود (به دلیل عدم حس آسیب). اگر به زخم‌ها به درستی رسیدگی نشود، تجمع باکتری در محل زخم و گسترش زخم رخ داده و از طرفی، خون‌رسانی انتهایی در این افراد به خوبی صورت نمی‌گیرد. این دو اتفاق نهایتاً به قطع عضو منجر می‌شود. پس پای افراد دیابتی باید مرتباً مورد معاینه قرار بگیرد تا مشکلی برایشان پیش نیاید.



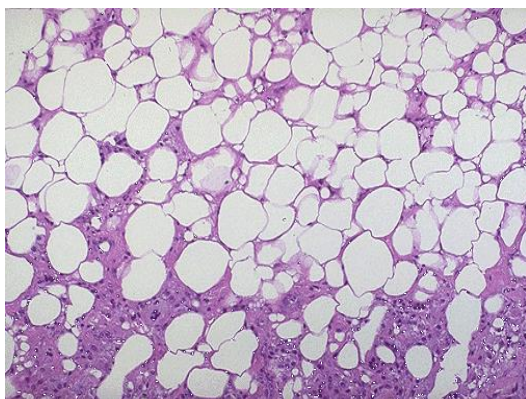
در تصویر زیر، نوع دیگری از نکروز قانقاریایی در اندام فوقانی را می‌بینید که معمولاً در بیماری‌های خودایمنی به دلیل مازاد کمپلکس آنتی‌ژن-آنتی‌بادی اتفاق افتاده و منجر به قطع عضو اندام فوقانی می‌شود.



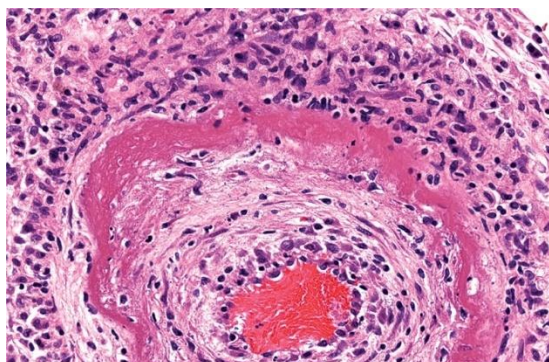
در تصویر زیر، نمای میکروسکوپی نکروز چربی را می‌بینید. در این‌جا، مرزهای سایه‌مانند سلول‌های چربی نکروتیک همراه با رسوب کلسیم بازوفیل (بنفش‌رنگ) مشاهده می‌شوند که توسط واکنش التهابی احاطه شده‌اند.



در تصویر زیر نیز تجمع لنفوسیت‌ها، سلول‌های التهابی، هیستوسیت‌ها، ماکروفاژها و نکروز چربی نمایش داده شده است:



- نکروز فیبرینوئید (Fibrinoid) (شبه فیبرین): نوعی نکروز که در آن دسته از واکنش‌های خودایمنی دیده می‌شود که عروق خونی را درگیر می‌کنند (مانند لوپوس). این نکروز به علت رسوب کمپلکس آنتی‌ژن-آنتی‌بادی به همراه فیبرین نشت پیدا کرده از رگ، در دیواره رگ ایجاد می‌شود که باعث تخریب دیواره رگ شده و به آن vasculitis (التهاب رگ) نیز گفته می‌شود.



این سلول‌ها نوعی ماکروفاژند (هیستوسیت: ماکروفاژ موجود در بافت پیوندی). در اطراف این ماکروفاژها، دانه‌های بنفش‌رنگ می‌بینید که لنفوسیت‌ها را نشان می‌دهند.

پس ساختار گرانولوم از لنفوسیت‌ها در اطراف، هیستوسیت‌های اپیتلوئید و نکروز پنیتری در وسط تشکیل شده است که تیپیک (علامت پاتوگنومیک) TB (سل) است.

- نکروز چربی (fat necrosis): نواحی کانونی تخریب چربی‌ها. این نکروز، نکروز شایع در پانکراتیت حاد است که معمولاً به علت سنگ‌های صفراوی، مصرف الکل یا دارو ایجاد می‌شود. در پانکراتیت حاد، لیپازهای پانکراتیک فعال شده به درون فضای پریتونئ شکم و اطراف پانکراس آزاد شده و غشای سلول‌های چربی این نواحی را تجزیه می‌کنند. لیپازها، استرهای تری‌گلیسریدی درون سلول‌های چربی را می‌شکنند. اسیدهای چرب آزاد شده با کلسیم ترکیب می‌شوند (کلسیفیه می‌شوند) تا نواحی سفید گچی قابل مشاهده در نمای ماکروسکوپی (gross) ایجاد کنند (صابونی شدن چربی یا fat saponification).

در شکل زیر، پریتونئ حاوی ندول‌های سفید گچی نمایان گر نکروز چربی را می‌بینید. این نوع نکروز به خودی خود خطرناک نیست اما تشخیص افتراقی آن با متاستاز مهم است زیرا شکل ظاهری‌شان شبیه به هم است. پس هنگام جراحی‌های برداشت بافت سرطانی (مثلاً در آدنوماکارسینومای کولون یا معده)، در صورت مشاهده این دانه‌ها (ندول‌های زرد و سفید گچی)، باید نمونه‌برداری انجام داد تا بتوان تشخیص داد این دانه‌ها متاستازند یا نکروز چربی. در صورتی که نکروز چربی باشد، جراحی ادامه پیدا می‌کند اما اگر متاستاز باشد، باید جراحی متوقف شده و شکم بسته شود.



۳) نکروز میعانی

۴) نکروز انعقادی

پاسخ: گزینه ۲

مکانیسم‌های آزار سلولی:

پاسخ سلولی به آسیب، به نوع این آسیب (پرتو، ایسکمی و غیره)، مدت زمان (که در دیاگرام اثر بر حسب مدت‌زمان آسیب دیدید) و شدت آن (شدید، متوسط یا خفیف) بستگی دارد.

پیامدهای آزار سلولی به این مشخصات سلول بستگی دارند:

- ✓ نوع سلول
- ✓ وضعیت سلول (مثلاً سلول دارای نقصان گلیکوژن است یا به اندازه کافی گلیکوژن دارد. زیرا گلیکوژن ذخیره انرژی سلول بوده و هر چه بیشتر باشد، آسیب کمتری به سلول وارد می‌شود)
- ✓ قابلیت تطابق (برای مثال، سلول‌های مغزی نسبت به سلول‌های عضله اسکلتی، به ایسکمی و هایپوکسی و کمبود قند حساس‌ترند).
- ✓ آرایش ژنتیکی (مثلاً فعالیت آنزیم سیتوکروم P450 به علت پلی‌مورفیسم ژنتیکی، در افراد مختلف متفاوت است. برای همین می‌بینیم دو نفر با مصرف یکسان الکل، تظاهرات بالینی متفاوت دارند. در یکی، این آنزیم، الکل را زودتر متابولیزه می‌کند و بنابراین اثر سمی آن از بین رفته و از خون دفع می‌شود و در نتیجه علائم کمتری ایجاد می‌شوند. در مورد مصرف داروها نیز همین موضوع باعث تفاوت پاسخ افراد مختلف به دوز یکسان دارو می‌شود)

در شکل صفحه قبل، در دیواره رگ تخریب‌شده ماده صورتی‌رنگ فیبرینوئید و یک سری سلول‌های التهابی داخل آن دیده می‌شود. این ویژگی، علامت پاتوگنومیک یک بیماری خودایمنی است.

تمام این نماهای ماکروسکوپی و میکروسکوپی انواع نکروز را می‌توان در اتوپسی فرد فوت‌شده یا بیوپسی پس از جراحی دید. اما در اغلب مواقع، به بافت دسترسی نداریم و ناچاریم از شواهد، متوجه نکروز شویم. می‌توان وجود نکروز در بدن را از طریق یک سری مارکرها در آزمایش خون تشخیص داد. گفتیم که در نکروز، محتویات داخل سلولی وارد فضای خارج سلولی و خون می‌شوند. برای مثال، در میوسیت‌های قلب، یک سری آنزیم‌ها و پروتئین‌هایی از جمله سیتوکروم C، CK-MB (کراتین کیناز MB)، تروپونین و LDH وجود دارد، که به دلیل نکروز در MI، به خون ریخته شده و با آزمایش خون اندازه‌گیری می‌شوند.

انواع نکروز بافتی

نوع	ویژگی	مثال	تشخیص و مورفولوژی
انعقادی	حفظ قوام بافتی به دلیل پروتئولیز شدید که حتی آنزیم‌ها را غیر فعال کرده است	انفارکتوس اعضای توپر به جز مغز	.
میعانی	هضم کل سلول و تبدیل بافت به یک توده مایع دارای ویسکوزیته به دنبال فعالیت سلول‌های التهابی	۱. عفونت‌های موضعی باکتریایی و قارچی ۲. مرگ سلول‌های دستگاه عصبی به دلیل هیپوکسی	چرک
گلنگرنی	نکروز انعقادی لایه‌های یک اندام	معمولاً اندام تحتانی	نکروز مربوط
پنیری	از بین رفتن کامل قوام و عدم مشخص بودن حد و مرزها	اغلب سل	گرتولوم سفید مایل به زرد
چربی	آسیب پانکراس و آزادسازی آنزیم‌های آن	پانکراتیت حاد	ظاهر ملبونی گچی
فیبرینوئید	واکنش‌های ایمنی عروق خونی به دلیل تجمع کمپلکس در جنار شریان‌ها	پلی آرتریت تنوژا	صورتی کمرنگ بی شکل

✓ سؤال: در اتوپسی آقای ۶۲ ساله که با سابقه چند ماهه تب و سرفه‌های خون‌آلود فوت شده است، مناطق متعددی در هر دو ریه دیده می‌شوند که در مرکز آن‌ها مواد بی‌شکل سفید مایل به زرد وجود دارد. مشاهده کدام یک از نماهای میکروسکوپی زیر محتمل‌تر است؟

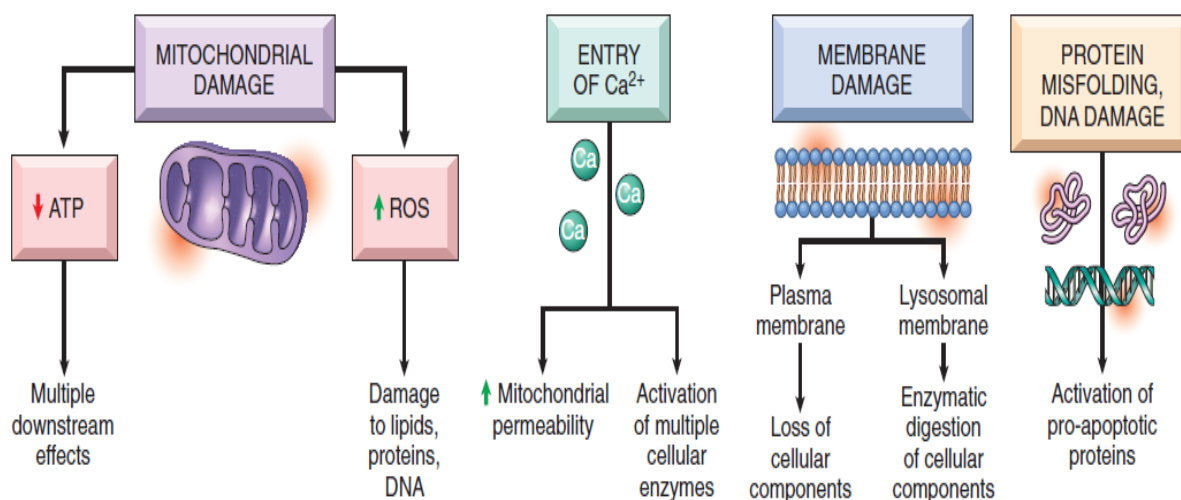
۱) نکروز فیبرینوئید

۲) نکروز پنیری

مهم‌ترین اهداف محرک‌های آسیب‌رسان:

- میتوکندری (نواحی تولید ATP)
- غشای سلولی (هومئوستازی یونی و اسمزی)
- سنتز پروتئین
- اسکلت سلولی
- هسته سلول (حاوی ژنوم)

دیگرام زیر، تغییرات احتمالی ناشی از محرک آسیب‌رسان را به صورت کلی نشان می‌دهد.



اگر به میتوکندری آسیب وارد شود، تولید ATP کاهش یافته و در نتیجه، شاهد بسیاری اثرات پایین‌دست خواهیم بود. همچنین میزان ROS (گونه‌های فعال اکسیژن) به دلیل ایسکمی و کاهش اکسیژن، افزایش یافته و در نتیجه، به چربی‌ها، پروتئین‌ها و DNA آسیب وارد می‌شود.

با ورود یون کلسیم به داخل سلول، نفوذپذیری میتوکندری افزایش یافته و بسیاری آنزیم‌های سلولی فعال می‌شوند.

با آسیب به غشای پلاسمایی سلول، اجزای داخل سلولی به خارج نشت پیدا می‌کنند. همچنین با آسیب به غشای لیزوزوم، آنزیم‌های لیزوزومال به داخل سلول ریخته و هضم آنزیمی اجزای سلولی رخ می‌دهد.

با تغییر ساختار پروتئینی و آسیب به DNA، پروتئین‌های پروآپتوتیک فعال می‌شوند.

پاتولوژی عمومی



جلسه سوم: کلیات آزارهای سلولی (۲)

مدرس: دکتر باباحیدریان

نویسندگان: امیرعلی ایلائی، زهرا سلطانی

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

کاهش (تخلیه) ATP:

جلسه پیش گفتیم مرگ سلولی در نکروز، منجر به کاهش تولید ATP می‌شود. ATP به دو روش تولید می‌شود:

- در حالت عادی با فسفریلاسیون اکسیداتیو ADP در میتوکندری
- وقتی تداخل در اکسیژن‌رسانی به دلیل هایپوکسی یا ایسکمی داشته باشیم، اکسیژن کمتری به میتوکندری می‌رسد؛ پس بدن مجبور است مسیر گلیکولیز (بی‌هوازی) را طی کند تا بتواند با مصرف گلوکز (ناشی از هیدرولیز درون سلولی گلیکوژن)، ATP تولید کند.

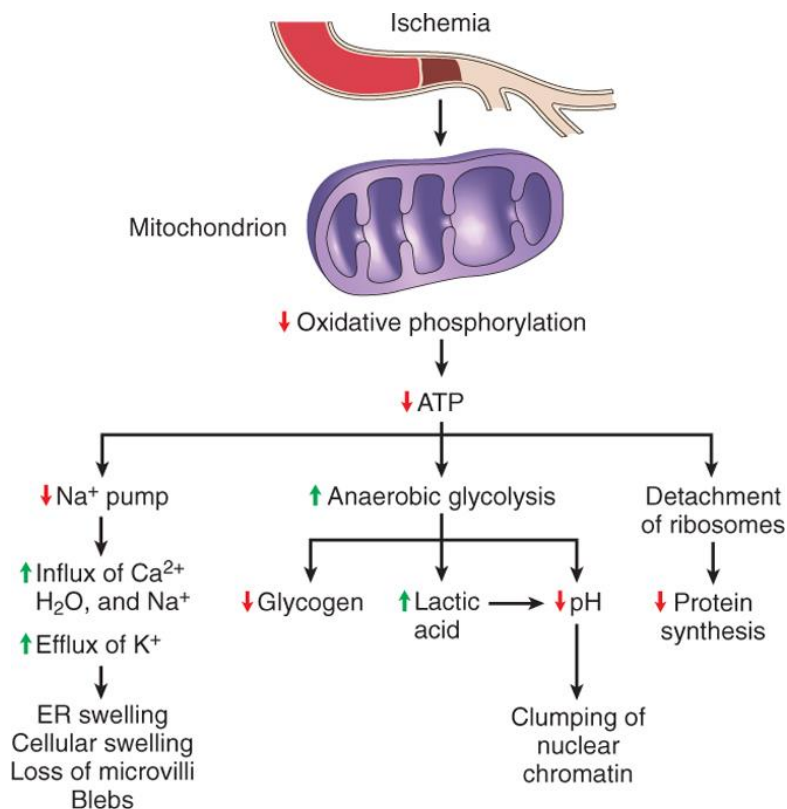
دلایل کاهش ATP:

- کاهش اکسیژن و مواد غذایی در دسترس میتوکندری (به دلایلی مانند هایپوکسی و ایسکمی). در هایپوکسی، اکسیژن به سلول نمی‌رسد و ATP از مسیر بی‌هوازی تولید می‌شود اما در ایسکمی، سلول از خون و در نتیجه، هم اکسیژن و هم مواد غذایی محروم می‌شود.
- آسیب میتوکندری
- بعضی از توکسین‌ها مانند سیانید، فسفریلاسیون اکسیداتیو را قفل کرده و مانع تنفس سلولی می‌شوند.

تورم (swelling):

گفتیم که در آزار سلولی، تورم رخ می‌دهد که علت اصلی آن هم این است که با کاهش ATP، پمپ سدیم - پتاسیم وابسته به ATP در غشا از کار می‌افتد است که نتیجه آن، ورود سدیم و آب به همراه آن به داخل سلول و انتشار پتاسیم به خارج سلول است. همه این‌ها باعث بروز تورم می‌شوند. یک افزایش جبرانی در گلیکولیز بی‌هوازی به منظور حفظ منبع انرژی سلول ایجاد می‌شود.

از طرف دیگر، از کار افتادن پمپ‌های کلسیمی وابسته به ATP هم اتفاق می‌افتد که باعث ورود کلسیم به داخل سلول و در نتیجه، اثرات مخرب روی بسیاری از اجزای داخل سلولی می‌شود.



دیاگرام مقابل، نمای شماتیک از اتفاقاتی است که طی ایسکمی (اختلال در خون‌رسانی) روی می‌دهد:

ایسکمی باعث می‌شود که فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری (یکی از اهداف اصلی آزار سلولی) کاهش یابد که نتیجه آن، کاهش تولید ATP است. این کاهش ATP سه پیامد دارد:

- (۱) پمپ سدیم - پتاسیم کار نکرده و در نتیجه، با افزایش ورود کلسیم و سدیم و آب به داخل سلول و خروج پتاسیم مواجه می‌شویم. در نتیجه، شبکه اندوپلاسمی و خود سلول دچار تورم شده، میکروویلی‌ها و در نتیجه، brush border از بین رفته و برآمدگی‌هایی (blebs) در سطح سلول ظاهر می‌شود.

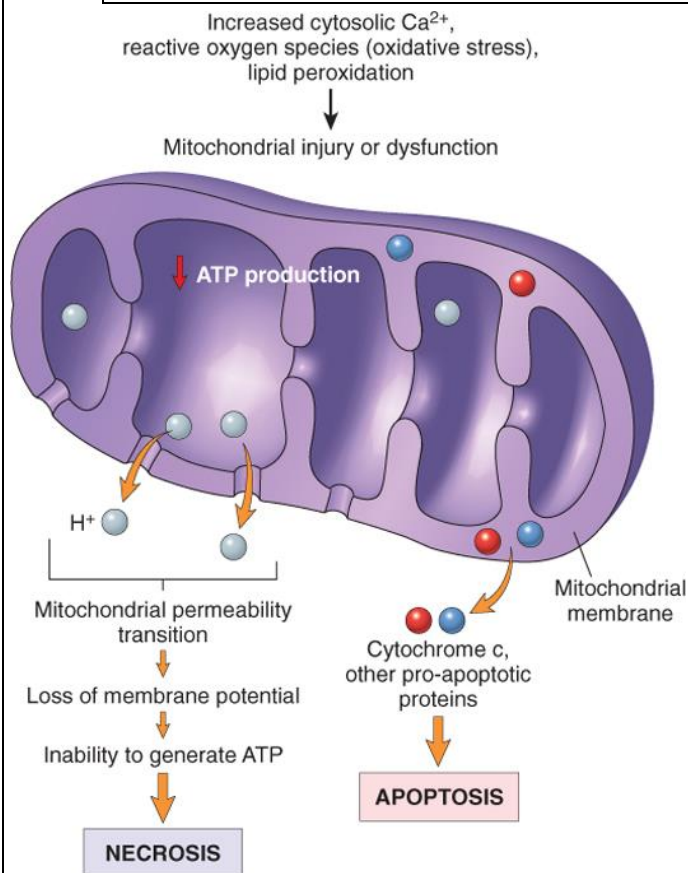
۲) گلیکولیز بی‌هوازی افزایش پیدا می‌کند که باعث مصرف گلیکوژن (و در نتیجه کاهش ذخایر گلیکوژن)، افزایش تولید اسید لاکتیک و در نتیجه کاهش pH می‌شود که سبب تراکم (clumping) کروماتین هسته می‌شود. قبلاً هم گفتیم که نکروز سبب تکه‌تکه شدن هسته (کاریورکسی) می‌شود.

۳) جدایی (detachment) ریبوزوم‌ها رخ داده و در پی آن، سنتز پروتئین کاهش می‌یابد

رایبناز: تخلیه شدید یا طولانی مدت ATP موجب فروپاشی ساختار دستگاه تولیدی پروتئین می‌شود که خود را به صورت جدا شدن ریبوزوم‌ها از ER خشن (RER) و تجزیه پلی‌زوم‌ها به مونوزوم‌ها و در نتیجه، کاهش تولید پروتئین نشان می‌دهد. سرانجام، آسیب غیر قابل برگشت غشاهای میتوکندریایی و لیزوزومی رخ داده و سلول دچار نکروز می‌شود.

آسیب‌های میتوکندری:

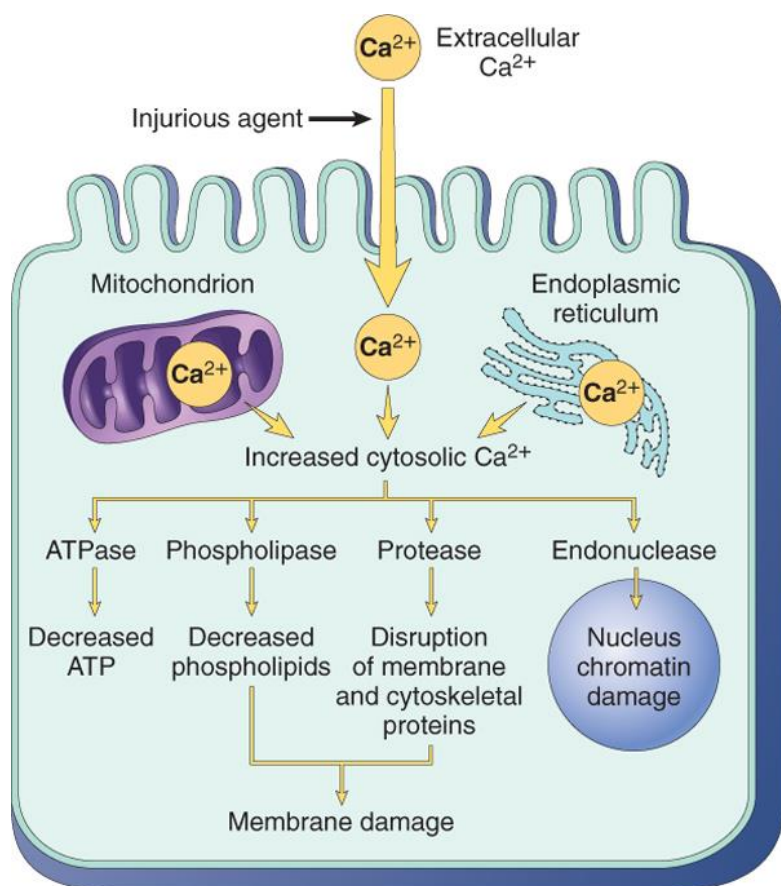
افزایش غلظت Ca^{2+} سیتوزول، تولید ROS (استرس اکسیداتیو) و پراکسیداسیون چربی، سبب می‌شوند که عملکرد میتوکندری مختل شود و تولید ATP کاهش یابد. تغییر نفوذپذیری میتوکندری آسیب‌دیده نسبت به H^+ (یعنی خروج یون‌های هیدروژن از غشای میتوکندری) سبب کاهش پتانسیل غشای آن و در نتیجه، کاهش بیشتر تولید ATP می‌شود که منجر به نکروز سلول می‌شود اما از طرف دیگر، سیتوکروم C و دیگر پروتئین‌های پروآپتوتیک به سیتوزول رها می‌شوند که سبب آپوپتوز سلول می‌شوند.



بنابراین آسیب میتوکندری می‌تواند هم سبب نکروز و هم سبب آپوپتوز شود و فقط مکانیسم‌هایشان با هم متفاوت است.

در این دیالگرام، چگونگی ورود کلسیم به سیتوزول و پیامدهای آن نشان داده شده است. علائم مربوط به میتوکندری:

۱) هجوم (influx) کلسیم به سیتوزول: همان‌طور که می‌دانید، در غشای پلاسمایی یک پمپ کلسیمی وابسته به ATP وجود دارد. در حالت عادی، غلظت کلسیم در خارج از سلول، ۱۰۰۰۰ برابر بیشتر از سیتوزول است. وقتی ATP موجود نباشد، عملکرد پمپ‌های کلسیمی مختل شده و نمی‌توانند



کلسیم را از سلول خارج کنند. بنابراین کلسیم طبق قانون انتشار، از خارج سلول یا اندامک‌هایی مانند میتوکندری و رتی‌کولوم اندوپلاسمی وارد سیتوزول می‌شود. در غشای میتوکندری و رتی‌کولوم اندوپلاسمی نیز این پمپ‌ها وجود دارند که وظیفه خروج کلسیم از آن‌ها را بر عهده دارند

افزایش یون‌های کلسیم در سیتوزول موجب فعال شدن آنزیم‌های زیر می‌شود:

- (۱) آنزیم ATPase و در نتیجه کاهش ATP
- (۲) آنزیم فسفولیپاز و در نتیجه کاهش فسفولیپید
- (۳) آنزیم پروتئاز و در نتیجه تخریب پروتئین‌های غشا و اسکلت سلولی
- (۴) آنزیم اندونکلئاز و در نتیجه آسیب به کروماتین هسته

موارد ۲ و ۳ باعث آسیب به غشا می‌شوند.

پس همانطور که دیدیم، ورود یون کلسیم به سیتوزول، موجب آزار سلولی می‌شود.

رایبیز: دو پدیده به صورت ثابتی مشخص کننده برگشت‌ناپذیری‌اند: اولی ناتوانی در بازگشت اختلال عملکرد میتوکندری بوده و دومی، اختلالات شدید در عملکرد غشا است.

باز شدن یک سری کانال‌ها در نهایت موجب نکروز می‌شود. موادی مانند سیتوکروم C به درون سیتوزول آزاد می‌شوند که القاکننده آپتوزند.

(۲) **تجمع رادیکال‌های آزاد اکسیژن (استرس اکسیداتیو):** رادیکال‌های آزاد، گونه‌های شیمیایی بسیار ناپایدارند که در خارجی-ترین اوربیتال خود، الکترون جفت‌نشده دارند. در سلول، این گونه‌ها برای پایداری، به موادی مانند نوکلئیک‌اسیدها، پروتئین‌ها و چربی‌ها حمله کرده، با آن‌ها واکنش داده و احیا می‌شوند. این کار باعث آغاز یک سری واکنش‌های اتوکاتالیتیک می‌شود.

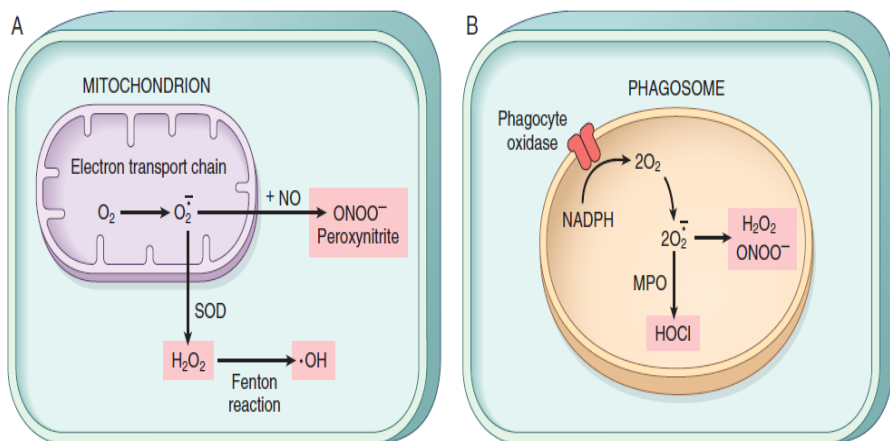
گونه‌های فعال (واکنش‌پذیر) اکسیژن (ROS):

ROSها به صورت رادیکال آزادند و به صورت نرمال، طی واکنش‌های اکسیداسیون - احیا، در سلول‌ها تولید می‌شوند اما توسط سیستم‌های دفاعی سلول، تخریب و حذف می‌شوند. اما وقتی مقدارشان بر اثر افزایش تولید یا اختلال در سیستم‌های جاروکننده (scavenging systems)، افزایش پیدا کند، استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود که جلوتر خواهیم گفت چگونه این استرس اکسیداتیو سبب آزار سلولی می‌شود.

مثال‌هایی از آسیب توسط رادیکال‌های آزاد:

ایسکمی - خون‌رسانی مجدد (reperfusion)، آسیب شیمیایی، آسیب ناشی از پرتو، سمیت ناشی از اکسیژن و گازهای دیگر، پیری سلول، کشتار میکروبی توسط سلول‌های فاگوسیت و آسیب بافتی توسط سلول‌های التهابی

رایبیز: بعضی مواد شیمیایی مستقیماً از طریق ترکیب با یک جزء حیاتی مولکولی یا یک ارگانل سلولی عمل می‌کنند. مثلاً جیوه با اتصال به گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌ها، باعث مهار انتقال وابسته به ATP و افزایش نفوذپذیری غشا می‌شود. بسیاری دیگر از مواد شیمیایی به طور ذاتی از نظر بیولوژیک فعال نبوده و ابتدا باید به متابولیت‌های توکسیک واکنش‌دهنده تبدیل شوند و سپس روی سلول‌های هدف عمل کنند.



شکل مقابل، نحوه تشکیل رادیکال آزاد را در حالت عادی، در دو مکان نشان می‌دهد: میتوکندری همه سلول‌ها و فاگوزوم داخل یک فاگوسیت (مانند PMN یا لوکوسیت)

(۱) میتوکندری: طی واکنش‌های اکسیداسیون (زنجیره انتقال اکسیژن)، O_2 به رادیکال سوپراکسید ($O_2^{\cdot -}$) تبدیل می‌شود.

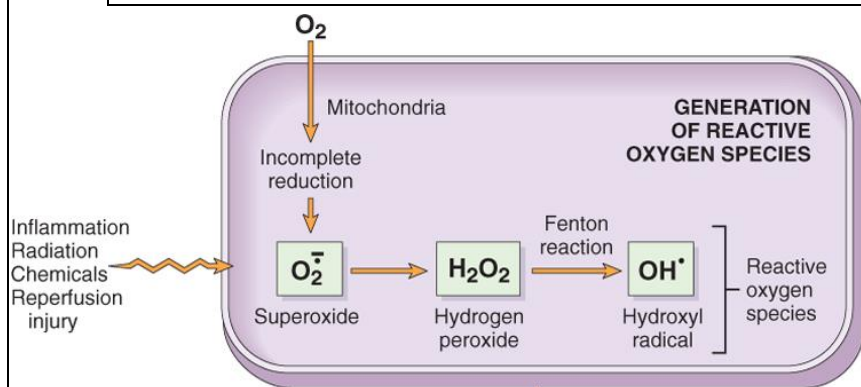
سوپراکسید دو راه دارد:

- ✓ تحت تأثیر آنزیم سوپراکسید دسموتاز (SOD) (یا به صورت خود به خود) به H_2O_2 (آب اکسیژنه) تبدیل شود که آن هم تحت تأثیر یک فلز آزاد مانند آهن یا مس، طی واکنش فنتون به رادیکال هیدروکسیل ($\cdot OH$) تبدیل شود.
- ✓ با NO ترکیب شود و $ONOO^{\cdot -}$ (پروکسی نیتريت) ایجاد کند.

مواد هایلایت شده در شکل خطرناک‌اند و باید سریعاً از بین بروند.

(۲) فاگوزوم: هر $NADPH$ دو O_2 تولید می‌کند که مانند میتوکندری رادیکال سوپراکسید حاصله می‌تواند به H_2O_2 یا $ONOO^{\cdot -}$ تبدیل شود. اما یک واکنش دیگر هم "فقط در فاگوزوم" رخ می‌دهد و آن هم تبدیل رادیکال سوپراکسید به $HOCl$ (هیپوکلریت) تحت تأثیر آنزیم میلو پراکسیداز (MPO) است. MPO فقط در فاگوسیت‌ها یعنی PMN‌ها (گرانولوسیت‌ها) و میلو سیت‌ها وجود دارد. هیپوکلریت همان ماده‌ای است که در وایتکس (سفیدکننده) استفاده می‌شود و یک یون شوینده است که برای حذف باکتری‌ها به کار برده می‌شود.

سلول‌های PMN یا گرانولوسیت: بیگانه‌خوارهای چند هسته‌ای شامل نوتروفیل‌ها (شایع‌ترین)، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها میلو سیت‌ها: آخرین سلول‌های قابل تکثیر رده گرانولوسیت



شکل مقابل، نحوه ایجاد اختلال توسط رادیکال‌های آزاد را نشان می‌دهد.

مجدداً مشاهده می‌کنید که داخل میتوکندری، در اثر احیای ناقص، رادیکال آزاد سوپراکسید تولید می‌شود که آن هم به آب اکسیژنه و سپس طی واکنش فنتون به رادیکال هیدروکسیل تبدیل می‌شود. این گونه‌های فعال، همان گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن (ROS) هستند.

اثرات پاتولوژیک ROS: آسیب و مرگ سلولی - ROS با مواد زیر واکنش داده، آن‌ها را اکسید کرده و خود، احیا می‌شود:

- اسید چرب: در اثر اکسیداسیون اسیدهای چرب، لیپید پراکسیدازها

PATHOLOGIC EFFECTS OF ROS: CELL INJURY AND DEATH

- ROS react with:
- Fatty acids \rightarrow oxidation \rightarrow generation of lipid peroxidases \rightarrow disruption of plasma membrane, organelles
 - Proteins \rightarrow oxidation \rightarrow loss of enzymatic activity, abnormal folding
 - DNA \rightarrow oxidation \rightarrow mutations, breaks

REMOVAL OF FREE RADICALS

Antioxidant mechanisms:

- SOD (in mitochondria) converts $O_2^{\cdot -} \rightarrow H_2O_2$
- Glutathione peroxidase (in mitochondria) converts $OH^{\cdot} \rightarrow H_2O_2$
- Catalase (in peroxisomes) converts $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$

فعال شده و در نتیجه، غشای پلاسمایی و غشای ارگانل‌ها از بین می‌روند. پس یکی از اختلالات نکرورز از همین واکنش منشأ می‌گیرد.

رابینز: پیوندهای دوگانه لیپیدهای غیراشباع چندگانه موجود در غشا نسبت به حمله رادیکال‌های آزاد ناشی از اکسیژن حساس‌اند. واکنش‌های لیپید-رادیکال منجر به تشکیل پراکسیدها می‌شوند، که ناپایدار و واکنش‌دهنده بوده و یک واکنش زنجیره‌ای اتوکاتالیتیک به وجود می‌آید.

▪ **پروتئین:** اکسیداسیون پروتئین موجب از دست رفتن قابلیت آنزیمی آن شده و به اصطلاح، پروتئین misfold می‌شود که بعداً به چگونگی مرگ سلولی در اثر misfold شدن پروتئین خواهیم پرداخت.

رابینز: رادیکال‌ها با گروه‌های سولفید پروتئین‌های گوناگون پیوند متقاطع برقرار کرده و موجب تخریب ساختار آن‌ها می‌شوند.

▪ **DNA:** اکسیداسیون DNA سبب شکستگی آن و موتاسیون می‌شود.

رابینز: واکنش‌های رادیکال آزاد با تیمین موجود در DNA هسته‌ای و میتوکندریال، باعث ایجاد شکست‌های تکرشته‌ای می‌شود. این آسیب DNA، در مرگ سلول، فرایند پیری و نیز در تغییر شکل بدخیم سلول‌ها دخیل است.

حذف رادیکال‌های آزاد: گفتیم رادیکال‌های آزاد به طور طبیعی تشکیل می‌شود اما یک سری مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، آن‌ها را از بین می‌برند:

- آنزیم SOD (در میتوکندری)، رادیکال سوپراکسید را به آب اکسیژنه تبدیل می‌کند.
- گلوکاتایون پراکسیداز (در میتوکندری)، آب اکسیژنه را به آب تبدیل می‌کند.
- این آنزیم، ظرفیت محدود دارد. اگر ظرفیت آن تکمیل شود، باعث افزایش ROS می‌شود.
- کاتالاز (در پراکسی‌زوم)، آب اکسیژنه را به آب و اکسیژن تجزیه می‌کند.
- آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد (اندوزن) و برون‌زاد (اگزوزن) مانند ویتامین‌های A، E، C و بتاکاروتن
- فلزهای آزاد مانند مس و آهن می‌توانند از طریق واکنش فنتون، موجب افزایش تولید ROS شوند؛ پس نباید آزاد باشند و باید به صورت متصل به پروتئین‌های حامل یا ذخیره‌گر باشند (مانند ترنسفرین، فریتین، لاکتوفرین و سرولوپلاسمین).

✓ **سؤال:** تمام آنزیم‌های زیر در از بین بردن ریشه‌های آزاد در داخل سلول دخالت دارند به جز:

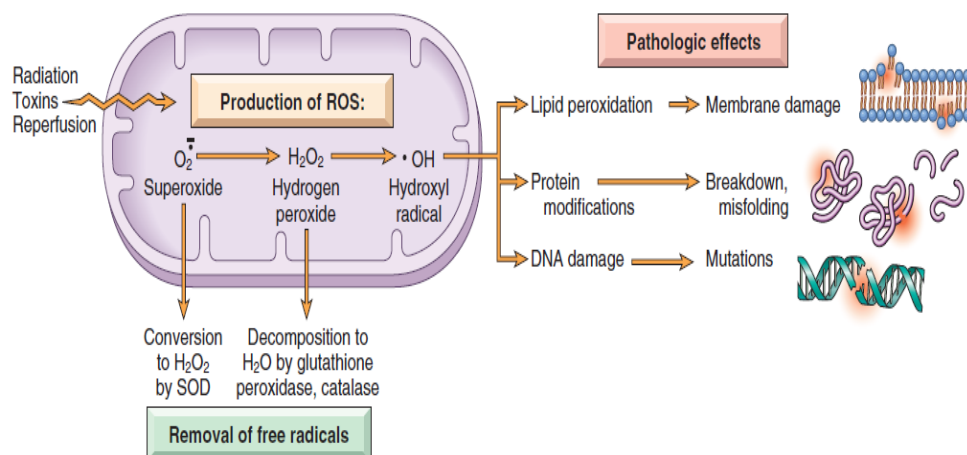
پاسخ: گزینه ۳

(۱) دیسموتاز (۲) کاتالاز (۳) هیدرولاز (۴) پراکسیداز

✓ **سؤال:** همه موارد زیر دارای نقش دفاعی در مقابل صدمه رادیکال‌های آزادند؛ به جز:

پاسخ: گزینه ۴

(۱) گلوکاتایون ردوکتاز (۲) سرولوپلاسمین سرم (۳) کاتالاز (۴) ماکروگلوبین α_2



اثرات پاتولوژیک ROS و مکانیسم‌های حذف آن در نمایی دیگر، در دیագرام مقابل نمایش داده شده است:

آسیب به DNA و پروتئین:

سلول‌ها مکانیسم‌هایی برای ترمیم آسیب به DNA دارند. در حالت آسیب شدید، سلول برنامه خودکشی را آغاز کرده و از طریق آپوپتوز می‌میرد.

جزوه ۹۴: آسیب به DNA و پروتئین می‌تواند مستقیم باشد. یعنی مثلاً اشعه یونیزان به خود مولکول DNA و پروتئین برخورد کند تا موجب موتاسیون شود تا این‌که غیر مستقیم باعث تولید رادیکال آزاد شود.

خلاصه مکانیسم‌های آسیب سلولی:

- ✓ کاهش تولید ATP
- ✓ آسیب به میتوکندری
- ✓ ورود یون کلسیم مازاد به داخل سلول
- ✓ تجمع ROSها
- ✓ افزایش نفوذپذیری غشای سلولی
- ✓ تجمع DNA آسیب‌دیده و پروتئین‌های misfold شده: آغاز آپوپتوز

مثال‌هایی از آسیب سلولی و نکروز:

آسیب ایسکمیک و هایپوکسیک به دلیل کاهش خون‌رسانی به یک بافت – ناهنجاری‌های بیوشیمیایی اصلی:

- کاهش اکسیژن‌رسانی
- کاهش تولید ATP درون سلولی
- اختلال در بسیاری سیستم‌های سلولی وابسته به انرژی مانند پمپ‌های یونی، کاهش ذخایر گلیکوژن و کاهش سنتز پروتئین
- تنزل عملکرد سلولی

اگر هایپوکسی ادامه پیدا کند:

- کاهش بیشتر در تولید ATP
- از بین رفتن میکروویلی‌ها و ایجاد bleb
- تورم کل سلول و ارگانل‌های آن (میتوکندری و ER)
- افزایش غلظت آب، سدیم و کلراید و کاهش غلظت پتاسیم داخل سلول

اگر اکسیژن‌رسانی صورت بگیرد، تمامی این اختلالات برگشت‌پذیرند.

اگر ایسکمی ادامه یابد (مثلاً رگ قلبی که بسته شده بود، باز نشود):

- تورم شدید میتوکندری
- آسیب گسترده به غشای پلاسمایی
- تورم لیزوزوم‌ها
- ورود بیش از حد کلسیم به سلول

مرگ سلولی در این حالت، بیشتر به صورت نکروز رخ می‌دهد اما آپوپتوز نیز مقداری در مرگ سلولی مشارکت دارد.

- اجزای سلولی به صورت پیش‌رونده، تخریب می‌شوند.

- نشت گسترده آنزیم‌های سلولی به فضای خارج سلولی رخ می‌دهد.
- ممکن است سلول‌های مرده توسط توده‌های بزرگ متشکل از فسفولیپیدها به فرم myelin figure جایگزین شوند.
- تمامی این مواد، توسط فاگوسیت‌ها مانند لوکوسیت‌ها فاگوسیتوز شده و یا به صورت اسیدهای چرب درمی‌آیند تا کلسیفیه شوند.

آسیب ایسکمی – خون‌رسانی مجدد (reperfusion):

یکی از مکانیسم‌های آسیب رادیکال‌های آزاد اکسیژن

این آسیب به معنی تشدید آزار سلولی بعد از reperfuse کردن بافت ایسکمیک است. همان‌طور که قبلاً گفته شد اگر در یک بافت ایسکمیک، عامل ایسکمی را برطرف کنیم، آزار برگشت‌پذیر می‌شود اما در این مورد، با برداشتن عامل ایسکمیک (برقراری مجدد خون‌رسانی)، اوضاع بدتر می‌شود.

مکانیسم‌های این رخداد:

(۱) وقتی reperfusion انجام می‌دهیم، یک‌دفعه اکسیژن زیادی را وارد سلول‌ها می‌کنیم. در این صورت میزان تولید ROS افزایش می‌یابد. چرا؟

❖ چون آسیب به میتوکندری قبلاً به دلیل ایسکمی رخ داده و اکنون میتوکندری نمی‌تواند اکسیژن را به خوبی احیا کند؛ در نتیجه، ROS بیشتری تولید می‌شود.

❖ از طرفی، چون سلول‌ها دچار ایسکمی و نکروز شده‌اند، سلول‌های التهابی زیادی در اطراف بافت نکروزه وجود دارند که سبب فعالیت اکسیدازهای لوکوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال یا پارانشیمال می‌شود.

❖ از طرف دیگر، به علت ایسکمی، مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدان عملکرد ندارند؛ یعنی در فقدان ویتامین‌های A, E, C و بتاکاروتن و ROS, scavenger system بیشتر و بیشتر خواهد شد و آسیب بدتر می‌شود.

(۲) از طرفی در بافت نکروتیک و ایسکمیک، افزایش التهاب خواهیم داشت. در نتیجه:

- ❖ لوکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسما بیشتر به بافت وارد می‌شوند.
- ❖ در نتیجه محصولات لوکوسیت‌های فعال شده، ممکن است آسیب بافتی بیشتری رخ بدهد.
- ❖ ممکن است فعال شدن کمپلمان هم در آسیب ایسکمی – reperfusion مشارکت کرده و باعث افزایش آزار سلولی شود.
- ❖ و نیز گفته می‌شود برخی آنتی‌بادی‌ها در بافت ایسکمیک به دلایل نامعلوم رسوب می‌کنند.

سؤالی که پیش می‌آید این است که اگر reperfusion باعث افزایش آسیب می‌شود، پس چگونه در فرد دچار سکته قلبی یا مغزی، عامل ایسکمی را برطرف کرده و جلوی آسیب بیشتر را بگیریم؟ در سال‌ها آینده و در بخش‌های مختلف طی دوره اینترنتی خواهید دید که سرعت برطرف کردن ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون حائز اهمیت است. باید این عمل را با یک سرعت متناوب انجام دهیم و یک‌دفعه خون و اکسیژن را به بافت ایسکمیک و آسیب‌دیده وارد نکنیم.

پاتولوژی عمومی



جلسه چهارم: کلیات آزارهای سلولی (۳)

مدرس: دکتر باباحیدریان

نویسندگان: علی اصغر پرمون، سارا عرفانی‌نیا، محمدمهدی پلنگی، مهدیس آزمایش

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

آپوپتوز چیست؟

مسیری از مرگ سلولی است که در آن آنزیم‌های سلولی فعال شده و سلول را به قطعات سیتوپلاسم و هسته تقسیم می‌کنند (تجزیه DNA و پروتئین‌های هسته و سیتوپلاسم) که به این قطعات، apoptotic body می‌گوییم.

همان‌طور که گفتیم، غشای پلاسمایی در آپوپتوز دست‌نخورده (intact) باقی مانده و به هیچ عنوان از بین نمی‌رود ولی به گونه‌ای تغییر می‌کند که برای سلول‌های فاگوسیت، تبدیل به سلول هدف می‌شود تا قطعات آن را فاگوسیتوز کنند.

سلول مرده و قطعاتی که از آن جدا شده، سریعاً (پیش از نشت مواد داخل سلولی به فضای خارج سلول) حذف می‌شوند. پس از آن جایی که در آپوپتوز، محتوای سلول به فضای خارج سلولی نشت نمی‌کند، هیچ‌گونه واکنش التهابی اطراف سلول آپوپتوز شده نداریم.

مروار تفاوت‌های آپوپتوز با نکروز:

- در آپوپتوز، غشای سلولی دست‌نخورده مانده اما در نکروز، غشای سلولی از بین می‌رود.
- در آپوپتوز بر خلاف نکروز هضم آنزیمی سلول نداریم.
- در آپوپتوز بر خلاف نکروز، نشت محتوای سلولی به خارج نداریم و در نتیجه، host reaction نداریم.

دلایل ایجاد آپوپتوز:

گفتیم که نکروز همیشه پاتولوژیک است اما آپوپتوز می‌تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد.

علل آپوپتوز فیزیولوژیک:

آپوپتوز فیزیولوژیک، همان مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول است و پدیده نرمالی است که در آن سلول‌هایی که بدن به آن‌ها نیاز نداشته و یا تعدادشان بیش از حد شده (به سمت سرطانی شدن می‌روند) حذف می‌شوند. پس این پدیده سبب حذف سلول‌های غیرمفید و ثابت نگه داشتن جمعیت سلولی می‌شود.

- مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول‌ها در دوره جنینی (امبریونز): در طی تکامل جنین، ابتدا جوانه‌های شکمی و پشتی تشکیل شده، سپس مقداری از آن‌ها از بین می‌رود و این تخریب به صورت آپوپتوز رخ می‌دهد.

- پسرفت بافت‌های وابسته به هورمون: مثلاً در زمان قاعدگی، نبود استروژن موجب ریزش اندومتر می‌شود و یا پستان بعد از دوران شیردهی کوچک می‌شود.

- حذف سلول در جمعیت‌های سلولی در حال تکثیر: برای مثال اگر تعداد سلول‌های اپی‌تلیوم روده و پوست که turn over بسیار بالایی دارند، زیاد شود، ابتدا پدیده هایپرپلازی رخ می‌دهد و در نهایت، منجر به cancer خواهد شد. پس برای این‌که این اتفاقات رخ ندهد، هنگامی که سلول‌ها ضخامت مورد نیاز را تأمین کردند، آپوپتوز فعال می‌شود تا تعداد سلول‌ها ثابت باقی بماند.

- حذف سلول‌هایی که کار مفید خود را انجام داده‌اند: مثلاً نابودی نوتروفیلی که بعد از نابودی عوامل عفونت‌زا در چرک یا آبسه قرار دارد. مثال دیگر، حذف لنفوسیت‌های بالقوه خطرناک است که نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نشان می‌دهند. این حذف به منظور جلوگیری از بیماری‌های خودایمنی است.

- حذف سلول‌های آلوده به ویروس و یا سلول‌های سرطانی (نئوپلاستیک) توسط لنفوسیت‌های T کشنده (CD8+)

علل آپوپتوز پاتولوژیک:

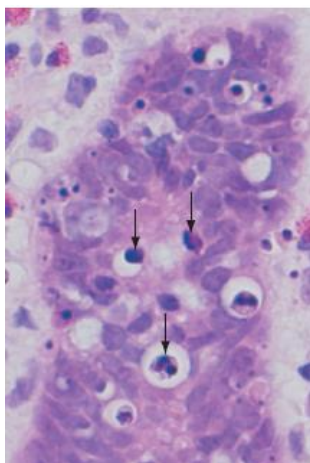
وقتی در سلول تغییر ژنتیکی رخ دهد و یا آزار سلولی به حدی برسد که بدن نتواند آداپته شود، آپوپتوز رخ می‌دهد. در جلسات قبل گفتیم که برخی آزارهای سلولی مانند ایسکمی سبب نکروز می‌شوند. حال می‌خواهیم با آسیب‌های منجر به آپوپتوز آشنا شویم:

- آسیب به DNA: پرتوهای خطرناک می‌توانند به DNA آسیب بزنند. داروهای سائوتوکسیک ضد سرطان به این دلیل که اختصاصی نیستند، گاهی سلول‌های سالم بدن را دچار آسیب می‌کنند و فرد دچار ریزش مو، تهوع و علائم گوارشی می‌گردد. دماهای خیلی بالا و خیلی پایین و حتی هایپوکسی نیز می‌توانند آسیب DNA را به صورت مستقیم یا غیرمستقیم (با تولید رادیکال‌های آزاد) ایجاد کنند.

جزوه ۹۴: شدت زیاد این محرک‌ها موجب نکروز و شدت کم‌شان سبب آپوپتوز می‌شود.

سلول‌ها به سرعت متراکم شده، جوانه‌های سیتوپلاسمیک تشکیل شده و اجزای سیتوپلاسم و هسته تکه‌تکه شده و به صورت apoptotic body (متشکل از وزیکول‌های حاوی سیتوزول و ارگانل‌ها) از سلول خارج می‌شوند.

جزوه ۹۴: از آن جایی که به دنبال آپوپتوز، اجسام آپوپتوتیک به سرعت دفع شده و فاگوسیتوز می‌شوند، ممکن است حتی آپوپتوز قابل ملاحظه نیز از نظر بافت‌شناسی نامشخص باشد.



شکل مقابل، اپی‌تلیوم روده را با رنگ‌آمیزی H&E نشان می‌دهد. فلش‌ها، هسته‌های پیکنوتیک شده سلول‌های آپوپتوتیک را نمایش می‌دهند. تکه‌های سیتوپلاسم که همان apoptotic body جدا شده از سلول‌اند را نیز در تصویر می‌بینید.

مکانیسم‌های آپوپتوز:

آپوپتوز دو مسیر دارد (مسیر میتوکندریایی و مسیر گیرنده TNF) که از هر مسیری که انجام شود، در نهایت باعث فعال شدن آنزیم‌های کاسپاز می‌شود. کاسپازها، سیستمین‌پروتئازهایی هستند که پروتئین‌ها را بعد از اسیدآمین اسپارتیک‌اسید می‌شکنند.

وقتی کاسپاز فعال می‌شود آبشار آپوپتوز شروع می‌شود اما فعال شدن آن به تعادل بین تولید پروتئین‌های پروآپوپتوتیک و آنتی-آپوپتوتیک بستگی دارد. پروتئین‌های پروآپوپتوتیک، سلول را به سمت آپوپتوز برده و پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک، جلوی آپوپتوز را می‌گیرند. پس اگر پروتئین‌های پروآپوپتوتیک فعال شوند، آنزیم کاسپاز فعال شده و در نهایت، آبشار آپوپتوز فعال می‌شود.

مسیر میتوکندریال (داخلی) آپوپتوز:

مسیر میتوکندریال یا داخلی، مسیر شایع‌تر و مهم‌تر آپوپتوز است. میتوکندری تعداد بسیار زیادی پروتئین دارد که قادرند آپوپتوز را القا کنند. این پروتئین‌ها، شامل سیتوکروم C و دیگر پروتئین‌هایی هستند که می‌توانند مهارکننده‌های اندوژن آپوپتوز را خنثی کنند.

• تجمع پروتئین‌هایی که به صورت نادرست پیچ خورده‌اند (misfolded): رادیکال‌های آزاد یا جهش در ژن کدکننده یک پروتئین سبب می‌شوند پروتئین ساختار خود را از دست بدهد و یک پروتئین غیرنرمال ایجاد شود که ساختار طبیعی ندارد. تجمع این پروتئین‌ها در ER، سبب ایجاد آزار سلولی به صورت استرس رتیکولوم اندوپلاسمیک (ER stress) شده که در صورت عدم جبران آن، در نهایت منجر به مرگ سلولی خواهد شد.

• آسیب سلولی طی عفونت‌های خاص: یا به دلیل وجود ویروس‌هایی مثل آدنو ویروس و یا HIV و یا به دلیل پاسخ ایمنی میزبان که همان عملکرد لنفوسیت‌های T سائیتوتوکسیک است،

• آتروفی پاتولوژیک در پارانشیم ارگان‌های مجرادر بعد از انسداد مجرا: قبلاً گفتیم که آتروفی نوعی مکانیسم تطابق و آزار برگشت‌پذیر است. اما آتروفی پاتولوژیک، دیگر تطابق طبیعی نبوده و آزار برگشت‌ناپذیر (مرگ سلولی) است. به این صورت که اگر یا تومور موجود در مجرای یک ارگان پارانشیمی سرطانی شده مثل پانکراس، پاروتید، کیسه صفرا و یا کلیه (در کل اندام‌هایی که به صورت غده‌اند) رشد کند و مجرای آن عضو را مسدود کند یا مجرا توسط سنگ مسدود شود، این مجرا (خصوصاً قسمت پروگزیمال آن) در اثر مرگ سلولی گسترده، دچار آتروفی می‌شود. پس این آتروفی یک تطابق نرمال نیست و در آن سلول‌ها می‌میرند.

☒ **سؤال:** مرگ سلولی در جریان کدام یک از موارد زیر غیرطبیعی است؟

(۱) امبریونر
(۲) تکامل ارگان
(۳) حفظ هومئوستاز
(۴) واکنش ایمنی

پاسخ: گزینه ۴

مورفولوژی سلول آپوپتوتیک:

در مقطع بافت آپوپتوتیک رنگ‌آمیزی شده با H&E زیر میکروسکوپ نوری می‌بینیم که هسته سلول خیلی تغییر نمی‌کند اما درجات مختلفی از پیکنوز (کوچک شدن هسته)، تراکم کروماتین و گاهی کاربورکسی (قطعه‌قطعه شدن هسته پیکنوز شده) دیده می‌شود.

حاوی منطقه‌ای سیتوپلاسمی به نام محدوده مرگبار (death domain) هستند.

گیرنده‌های مرگ معمول، گیرنده TNF type I و Fas (CD56) هستند. لیگاند Fas (FasL)، یک پروتئین غشایی است که اساساً روی لنفوسیت‌های T فعال شده بیان می‌شود.

سلولی که می‌خواهد آپوپتوز شود، Fas و TNF I را بیان می‌کند. وقتی T cell ها اهداف بیان‌کننده Fas را شناسایی می‌کنند، مولکول‌های Fas با FasL پیوند متقاطع برقرار کرده و از طریق دومین‌های مرگبار با پروتئین‌های آداپتور باند می‌شوند. این رخداد، سبب فعال شدن مستقیم کاسپاز ۸ می‌شود.

کاسپاز ۸ هم می‌تواند به طور مستقیم آبشار آپوپتوز را با فعال کردن آنزیم‌های داخل سلولی مثل نوکلئازها و پروتئازها راه بیاندازد و هم می‌تواند با فعال کردن پروتئین Bid، مسیر میتوکندریایی را فعال کند (غیر مستقیم). در واقع، در بسیاری انواع سلولی، کاسپاز ۸ شکسته شده و یک عضو پروآپوپتوتیک خانواده Bcl-2 به نام Bid را فعال می‌کند و بنابراین مسیر میتوکندریایی از طریق فعال شدن کاسپازها فعال می‌شود.

جزوه ۹۴: در سلول سرطانی آپوپتوز اتفاق نمی‌افتد زیرا Bcl-2 آن بالاست.

رایبیز: Bid، Bax و Bak، همگی عضو خانواده Bcl-2 بوده و پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی (پروآپوپتوتیک) هستند.

در سمت چپ تصویر صفحه بعد، مسیر داخلی (میتوکندریایی) و در سمت راست، مسیر خارجی (گیرنده مرگ) آپوپتوز را می‌بینید. در مسیر داخلی، در اثر آسیب سلولی، فاکتور رشد حذف شده یا به DNA آسیب وارد می‌شود (توسط تابش پرتو، توکسین‌ها و رادیکال‌های آزاد) یا پروتئین‌ها misfold می‌شوند (استرس ER). در نتیجه، سنسورهای خانواده Bcl-2 فعال می‌شوند و فاکتورهای این خانواده (Bax و Bak) را فعال می‌کنند. این پروتئین‌ها دایمره شده، به غشای میتوکندری نفوذ کرده و در آن کانال ایجاد می‌کنند تا سیتوکروم C و دیگر پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی از میتوکندری خارج شده و به سیتوزول وارد شوند.

انتخاب بین نجات یا مرگ سلول، توسط نفوذپذیری میتوکندری تعیین می‌شود که آن هم توسط خانواده‌ای به نام Bcl-2 family مشتمل بر بیش از ۲۰ پروتئین کنترل می‌شود.

وقتی سلول‌ها از فاکتورهای رشد و سایر سیگنال‌های حیاتی محروم می‌شوند یا در معرض عوامل آسیب‌رسان به DNA قرار می‌گیرند یا مقدار غیر قابل قبولی از پروتئین‌های misfolded تجمع پیدا می‌کند، تعدادی سنسورها (حسگرها) فعال می‌شوند. این سنسورها (جزو پروتئین‌های پروآپوپتوتیک) عضو خانواده Bcl-2 بوده و پروتئین‌های BH3 نامیده می‌شوند.

پروتئین‌های BH3، دو عضو دیگر خانواده Bcl-2 یعنی Bax و Bak را فعال می‌کنند که به صورت دایمر در آمده، به داخل غشای میتوکندری وارد شده و کانال‌هایی را تشکیل می‌دهند که سیتوکروم C و دیگر پروتئین‌های میتوکندریال از طریق آن‌ها بتوانند به سمت سیتوزول بگریزند. همچنین این سنسورها، مولکول‌های آنتی‌آپوپتوتیک Bcl-2 و Bcl-x_L را مهار می‌کنند و در نهایت موجب فعال شدن کاسپاز ۹ و سپس آبشار کاسپازها می‌گردند.

جزوه ۹۴: دو پروتئین Bcl-2 و Bcl-x_L در سلول، اثر مهار روی آپوپتوز داشته، در حالت عادی فعال بوده و آپوپتوز را مهار می‌کنند. این دو پروتئین با بستن کانال‌های میتوکندریایی ایجاد شده، از خروج موادی مانند سیتوکروم C از میتوکندری جلوگیری می‌کنند.

رایبیز: سایر پروتئین‌هایی که از میتوکندری خارج می‌شوند، فعالیت آنتاگونیست‌های کاسپاز که مهارکننده‌های فیزیولوژیک آپوپتوز هستند را مهار می‌کنند.

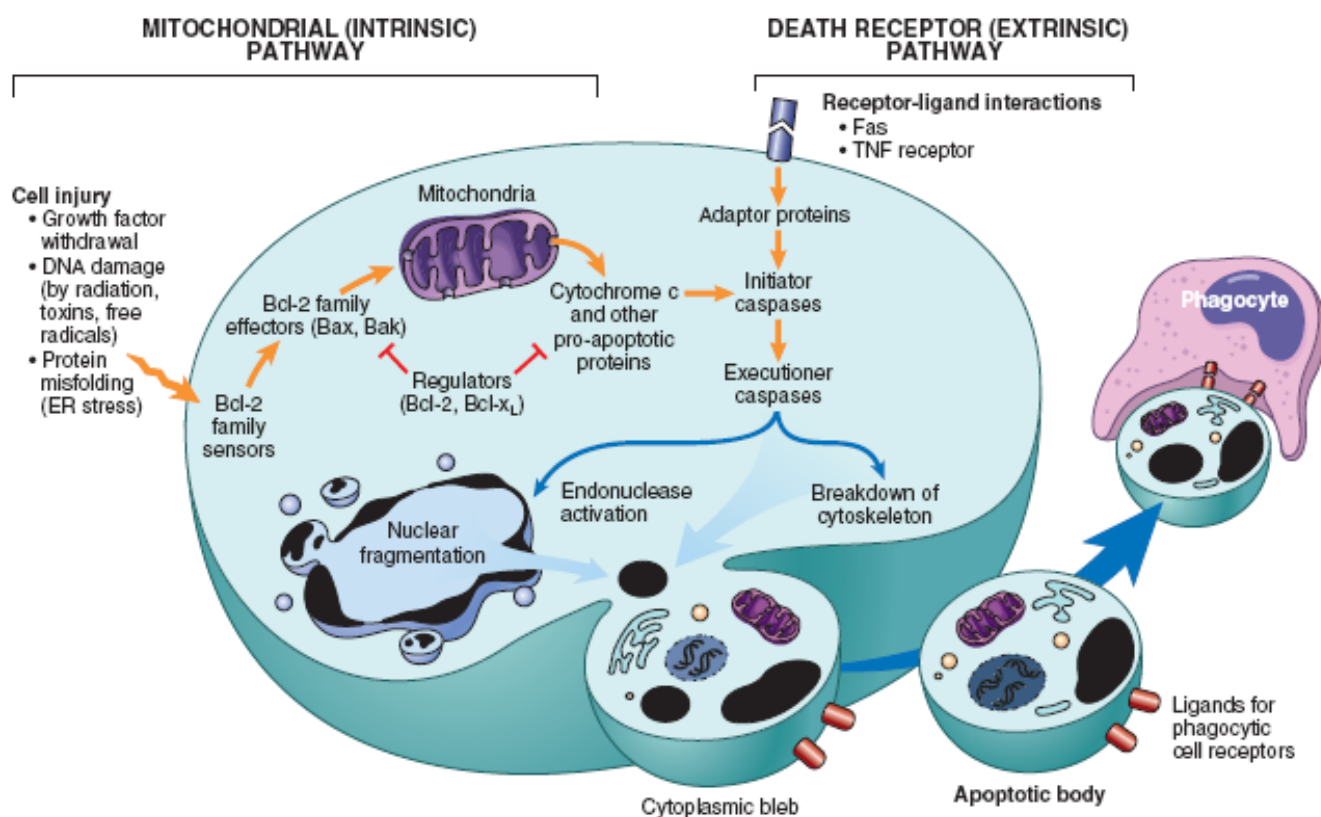
با فعال شدن کاسپاز، آبشار آپوپتوز اتفاق می‌افتد و باعث می‌شود اسکلت سلولی بشکند، اندونوکلاز ایجاد شود و قطعات هسته و سیتوپلاسم به صورت آپوپتوتیک بادی خارج شوند.

مسیر گیرنده مرگ (خارجی) آپوپتوز:

مسیر خارجی آپوپتوز کمتر رخ می‌دهد و زمانی اتفاق می‌افتد که گیرنده‌های مرگ (مولکول‌هایی سطحی که در بسیاری سلول‌ها بیان می‌شوند) فعال شده و آپوپتوز را آغاز کنند. اکثر این گیرنده‌ها، اعضای خانواده گیرنده‌های TNF (فاکتور نکروز تومور) هستند که

همچنین یک سری پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک به عنوان رگولاتور مثل Bcl-2 و Bcl-xL در سیتوپلاسم حضور دارند که مهارکننده‌های این پروتئین‌های پروآپوپتوتیک (Bak, Bax, سیتوکروم C و غیره) هستند. گفتیم پیشبرد آپوپتوز به تعادل بین این پروتئین‌ها بستگی دارد. سیتوکروم C و سایر پروتئین‌های پروآپوپتوتیک خارج شده از میتوکندری، کاسپازهای آغازگر را فعال می‌کنند. این کاسپازها نیز کاسپازهای executioner را فعال می‌کنند که آبشار آپوپتوزی را به راه می‌اندازند. به این صورت که با اندونوکلئازها را برای تکه‌تکه کردن DNA هسته فعال می‌کنند و یا با فعال کردن پروتئازها، اسکلت سلولی را در هم می‌شکنند. در نهایت، درون حباب‌های سیتوپلاسمی (cytoplasmic blebs) این قطعات قرار گرفته و در قالب جسم آپوپتوتیک از سلول جدا می‌شوند. Apoptotic body ها دارای لیگاندی برای رستپورهای فاگوسیت‌ها هستند و بنابراین توسط آن‌ها فاگوسیتوز می‌شوند. پس سلول به صورت تکه‌تکه از بین می‌رود (برخلاف نکروز که در آن، غشای پلاسمایی از بین می‌رفت و مواد داخلش به بیرون نشت می‌کردند).

در مسیر خارجی، با اتصال رستپور - لیگاند (رستپورهای معمول: Fas و رستپور TNF)، پروتئین‌های آداپتور فعال شده و آن‌ها نیز کاسپازهای آغازگر را فعال می‌کنند. بقیه مسیر مثل مسیر میتوکندریایی پیش می‌رود.



👉 نکته: دقت کنید که یک Bcl-2 family داریم که شامل ۲۰ پروتئین است و Bax, Bak, Bcl-2 و Bcl-xL را شامل می‌شود که دو پروتئین اول، پروآپوپتوتیک و دو پروتئین دوم، آنتی‌آپوپتوتیک هستند.

نجات یا مرگ؟ مسأله این است!

در سمت چپ (بخش A) تصویر زیر، سلول زنده و در سمت راست آن (بخش B)، سلول مرده آپوپتوز شده را نشان می‌بینید.

در شکل B می‌بینید که سیگنال حیاتی به سلول نمی‌رسد. در این حالت، اگر مثلاً عاملی آسیب‌رسان مانند پرتو، به DNA آسیب وارد کرده و پروتئین‌ها را misfold کند، در غیاب سیگنال حیاتی (مثلاً عدم اتصال استروژن به گیرنده‌های اندومتر در اواخر سیکل قاعدگی) سلول مجبور است آپوپتوز شود. پس DNA آسیب‌دیده، تجمع پروتئین‌های misfold و عدم سیگنال حیاتی، همگی اهداف آپوپتوز بوده و باعث فعال شدن یک سری از سنسورها می‌شوند. از طرفی، کانال‌های Bax و Bak باز می‌شوند و آنتاگونیست‌های Bcl-2 هم فعال شده، به آن چسبیده و غیرفعال می‌کنند. پس Bcl-2 غیرفعال شده، دیگر نمی‌تواند به کانال‌های Bax و Bak متصل شود. سیتوکروم C و پروتئین‌های دیگر از طریق این کانال‌ها وارد سیتوزول شده و کاسپازها را فعال می‌کنند. سپس آبشار آپوپتوز به راه می‌افتد.

فعال شدن و عملکرد کاسپازها

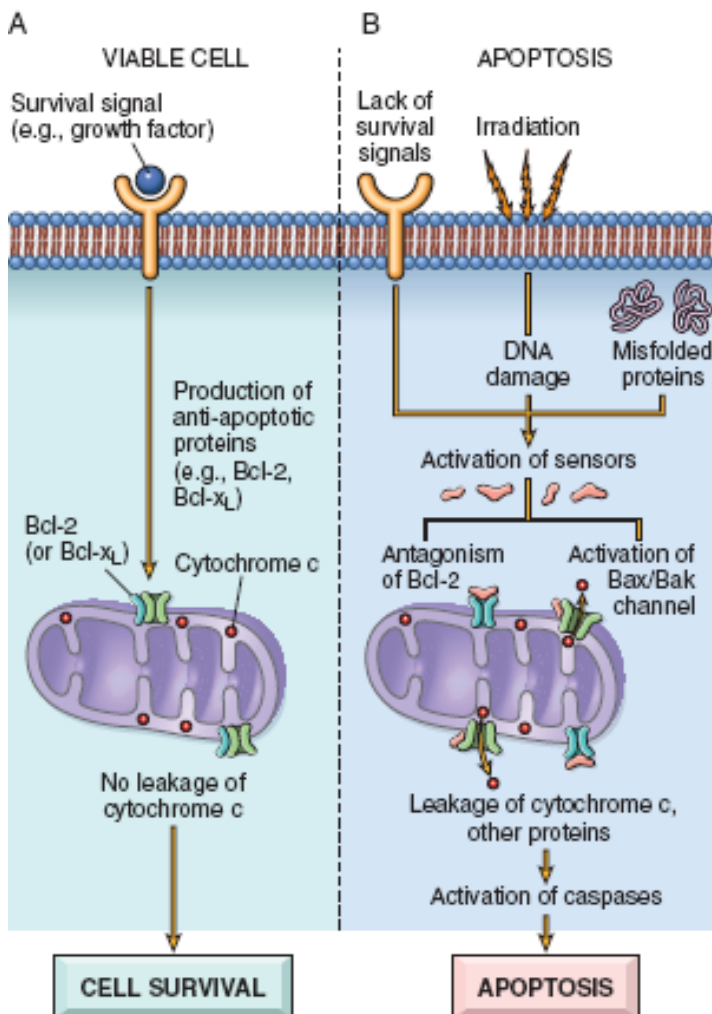
مسیرهای میتوکندریال و گیرنده مرگ، به ترتیب، به فعال‌سازی کاسپازهای آغازگر (initiator) ۹ و ۸ منجر می‌شوند.

این کاسپازها، یک سری از کاسپازهای دیگر را فعال می‌کنند که کاسپازهای افکتور یا مجری (executioner) نام دارند. این کاسپازهای فعال‌شده، مولکول‌های متعددی را مورد هدف قرار داده، نوکلئازها را برای تجزیه DNA و نوکلئوپروتئین‌ها فعال می‌کنند. همچنین کاسپازها، با فعال کردن یک سری پروتئازها، اجزای ماتریکس هسته و اسکلت سلولی را تجزیه کرده و منجر به قطعه‌قطعه شدن سلول می‌شوند. در نهایت همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، قطعات سلولی به صورت آپوپتوتیک‌بادی‌ها از سلول جدا شده و فاگوسیتوز می‌شوند.

برداشت سلول‌های آپوپتوزی

گفتیم که در اطراف سلول‌های آپوپتوتیک، التهاب نداریم؛ پس چگونه این سلول‌ها فاگوسیتوز می‌شوند؟!

در سطح لایه داخلی غشای فسفولیپیدی دو لایه سلول‌های عادی، فسفاتیدیل‌سرین قرار دارد اما در سلولی که آپوپتوز می‌شود، پدیده flip-flap اتفاق می‌افتد؛ یعنی فسفاتیدیل‌سرین از لایه داخلی به لایه خارجی غشا می‌آید. هر سلولی که فسفاتیدیل‌سرین را روی لایه خارجی غشای خود داشته باشد، سلول فاگوسیت (ماکروفاژ بافتی) را به خود جذب می‌کند و پدیده فاگوسیتوز رخ می‌دهد.



در سلول زنده، سیگنال حیاتی مانند فاکتور رشد وجود دارد. برای مثال، هورمون استروژن به سلول اندومتر رحم رسیده و باعث رشد اندومتر می‌شود و بدین ترتیب در فاز تکثیری چرخه جنسی، خون‌ریزی نداریم. پس وقتی هورمون یا فاکتور رشد به سلول می‌رسد، پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک (مهارکننده آپوپتوز) مانند Bcl-2 و Bcl-xL تولید می‌شوند. این پروتئین‌ها به کانال‌های ایجادشده توسط Bax و Bak می‌چسبند و سبب می‌شوند این کانال‌ها بسته شوند. در نتیجه، سیتوکروم C، وارد سیتوزول نشده و سلول به دلیل عدم فعال‌سازی کاسپازها، نجات می‌یابد.

۳) تجمع پروتئین‌های misfold:

پروتئین‌های تانخورده (unfold) یا بدتاخورده (misfold) در ER stress به دلیل جهش‌های ارثی یا اختلالات محیطی تجمع می‌یابند. این تجمع سبب القای پاسخ سلولی حمایتی به نام "پاسخ پروتئین تانخورده" می‌شود که نوعی مکانیسم تطابق است.

این پاسخ، مسیرهای سیگنالینگ را فعال می‌کند که تولید چاپرون‌ها را افزایش داده و ترجمه پروتئین‌ها را به تأخیر می‌اندازند. بنابراین میزان پروتئین‌های misfold در سلول کاهش می‌یابد. اما اگر میزان تجمع این پروتئین‌ها به حدی زیاد باشد که سلول موفق به این تطابق نشود، استرس رتی‌کولوم اندوپلاسمی (ER stress) رخ داده و با فعال شدن کاسپازها، در نهایت آپوپتوز رخ می‌دهد.

جزوه ۹۴: استاد فرمودند که استرس رتی‌کولاندوپلاسمیک خود نوعی تطابق است؛ اما به گفته رابینز، پاسخ حفاظتی این پروتئین‌های پیچ‌خورده است که سازگاری محسوب می‌شود.

چاپرون در حالت نرمال به پروتئین‌ها می‌چسبد و باعث می‌شود folding آن‌ها به صورت صحیح انجام شود. چاپرون‌ها در صورت افزایش پروتئین‌های misfold، طی فرآیندی به نام "پاسخ پروتئین‌های پیچ‌خورده" زیاد شده و با کند کردن ترجمه، سبب بهبود folding می‌شوند. این تجمع می‌تواند منجر به بیماری‌هایی چون آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون شود.

در قسمت بالای شکل صفحه بعد، سلول نرمال نشان داده شده است که در آن، ریبوزوم به RNA چسبیده و پروتئین می‌سازد. سپس چاپرون‌ها به پروتئین‌ها می‌چسبند و باعث می‌شوند سلول folding پروتئین را درست انجام دهد. حال وقتی یک استرس یا آزار سلولی رخ می‌دهد (مانند تغییرات متابولیک که منجر به کاهش ذخایر انرژی می‌شوند، موتاسیون‌های ژنتیک در پروتئین‌ها و چاپرون‌ها، عفونت‌های ویروسی و آزارهای شیمیایی)، میزان تجمع پروتئین‌های misfold بیش از حد تحمل سلول می‌شود و بنابراین ER stress رخ می‌دهد (حالتی که میزان نیاز به فولدینگ پروتئین از ظرفیت فولدینگ سلول فراتر می‌رود). در این حالت یا تطابق رخ می‌دهد که طی آن، سنتز پروتئین (ترجمه) کاهش یافته و تولید چاپرون‌ها افزایش می‌یابد تا فولدینگ صحیح بیشتر انجام شود (پاسخ پروتئین‌های تانخورده) یا این‌که سلول قادر به تطابق نبوده که در این صورت، آپوپتوز از طریق مسیر میتوکندریال رخ می‌دهد.

جزوه ۹۴: سلول‌های در حال مرگ، با ترشح مواد محلول و گلیکوپروتئین‌های چسبنده باعث فراخوانی فاگوسیت‌ها می‌شوند. پروتئین‌های متصل‌شونده به اجسام آپوپتوتیک مترشحه از ماکروفاژها هم در اتصال و دربرگرفتن سلول‌های آپوپتوزی دخیل‌اند.

مثال‌هایی از آپوپتوز

۱) محرومیت از فاکتور رشد:

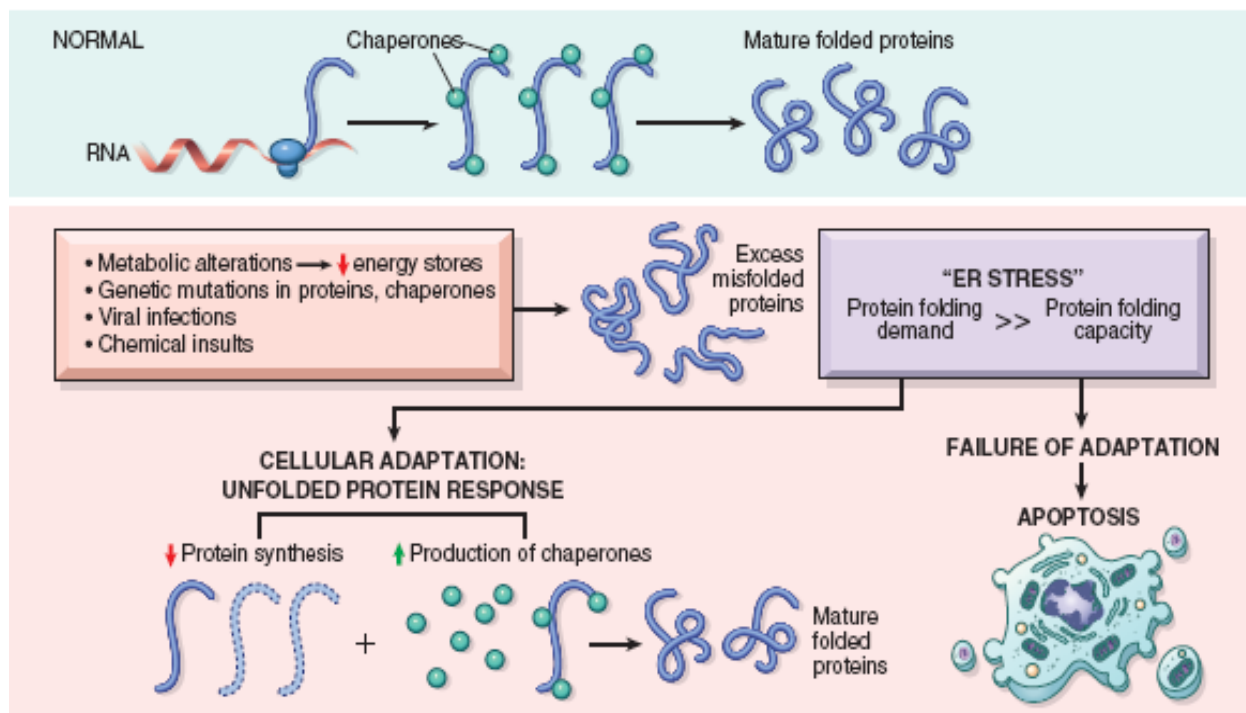
در حالت فقدان فاکتور رشد، آپوپتوز از طریق مسیر میتوکندری فعال می‌شود. در این حالت پروتئین‌های BH3 (سنسورها) و پروتئین‌های پروآپوپتوتیک دیگر فعال شده و از طرف دیگر، سنتز Bcl-2 و Bcl-xL کاهش می‌یابد.

جزوه ۹۴: در سلول‌های حساس به هورمون، لنفوسیت‌های تحریک‌نشده با آنتی‌ژن و سایتوکاین و سلول‌های عصبی محروم از فاکتور رشد عصبی، آپوپتوز از مسیر میتوکندریال رخ می‌دهد.

۲) آسیب DNA:

وقتی DNA آسیب می‌بیند، پروتئین p53 در سلول تجمع می‌یابد. به این پروتئین، پلیس سلول هم می‌گوییم زیرا سلول را در فاز G1 نگه می‌دارد (arrest می‌کند) تا اجازه دهد DNA پیش از همانندسازی، ترمیم شود یا آپوپتوز از مسیر میتوکندریایی فعال شود. پروتئین p53، عمدتاً از طریق تحریک سنسورها (که در نهایت، Bax و Bak را فعال می‌کنند) و افزایش سنتز اعضای پروآپوپتوتیک خانواده Bcl-2، آپوپتوز را trigger می‌کند. اگر p53 دچار موتاسیون شده یا غایب باشد، ترمیم DNA رخ نمی‌دهد؛ همانندسازی‌های متوالی اتفاق می‌افتد و سلول کانسریک می‌شود. در واقع یک سری از کانسرها در نتیجه موتاسیون p53 ایجاد می‌شوند.

رابینز: اگر با توقف سلول در فاز G1، DNA ترمیم نشود، p53 آپوپتوز را عمدتاً از طریق تحریک حسگرهایی که منجر به فعال‌سازی Bax و Bak می‌شوند، trigger می‌کند.



در جدول زیر یک سری بیماری‌ها نام برده شده که در آن‌ها تجمع پروتئین‌های بدتاخوردۀ اتفاق می‌افتد. البته نیازی به حفظ کردن آن‌ها نیست و صرفاً برای آشنایی بیشتر آمده است.

Disease	Affected Protein	Pathogenesis
Cystic fibrosis	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)	Loss of CFTR leads to defects in chloride transport
Familial hypercholesterolemia	LDL receptor	Loss of LDL receptor leading to hypercholesterolemia
Tay-Sachs disease	Hexosaminidase β subunit	Lack of the lysosomal enzyme leads to storage of GM ₂ gangliosides in neurons
Alpha-1-antitrypsin deficiency	α -1 antitrypsin	Storage of nonfunctional protein in hepatocytes causes apoptosis; absence of enzymatic activity in lungs causes destruction of elastic tissue giving rise to emphysema
Creutzfeld-Jacob disease	Prions	Abnormal folding of PrP ^{Sc} causes neuronal cell death
Alzheimer disease	A β peptide	Abnormal folding of A β peptides causes aggregation within neurons and apoptosis

گفتیم که CTL از طریق FasL به Fas سلول هدف می‌چسبد. پروتئین‌های داخل گرانول‌های CTL فعال شده که گرانزیم نامیده می‌شوند، وارد سلول هدف می‌شوند. پرفورین مترشحۀ از این سلول‌ها، غشای سلول را سوراخ می‌کند تا گرانزیم‌ها وارد سلول شوند. گرانزیم‌ها پروتئین‌ها را در aspartate residues شکسته و کاسپازهای سلولی را فعال می‌کنند و آپوپتوز صورت می‌گیرد. بنابراین CTL سلول را با القای مستقیم فاز افکتوری آپوپتوز، بدون دخالت مسیر میتوکندری یا رسپتور مرگ می‌کشد.

(۴) لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر (self-reactive):

این لنفوسیت‌ها، هم از طریق مسیر میتوکندریایی و هم از طریق مسیر گیرنده مرگ (Fas-ligand) آپوپتوز می‌شوند.

رابینز: ناتوانی در آپوپتوز لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر، یکی از عوامل بیماری‌های خود ایمنی است.

(۵) آپوپتوز با واسطه لنفوسیت T کشنده (CTL):

اتوفاژی

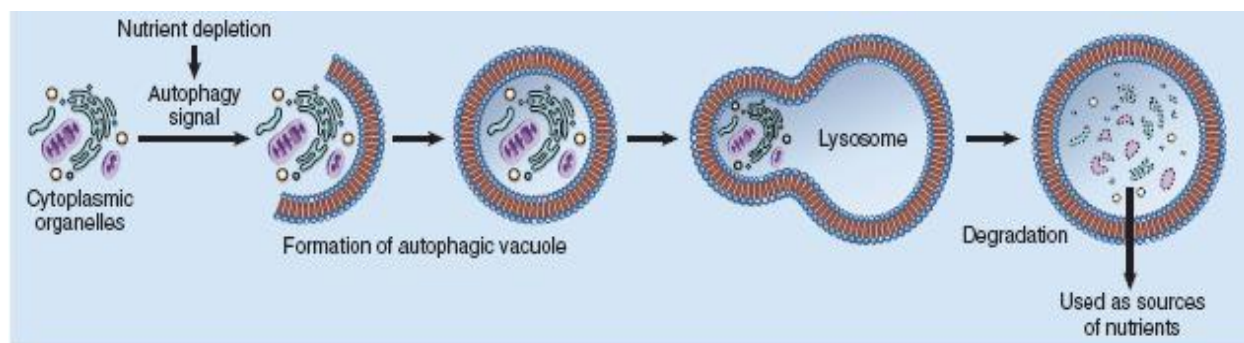
های سیتوپلاسمیک قرار می‌گیرد. واکوئل به لیزوزوم می‌چسبد (تشکیل اتوفاگولیزوزوم) و لیزوزوم آنزیم‌هایش را وارد واکوئل می‌کند تا محتویات آن را هضم کند. سلول از این مواد به عنوان منبع غذایی استفاده می‌کند. در نکروز هم هضم لیزوزومی داریم ولی فرق نکروز با اتوفاژی در این است که در نکروز، غشا از بین می‌رود و مواد هضم شده به بیرون نشت پیدا می‌کنند اما در اتوفاژی دو واکوئل به هم می‌چسبند و غشا intact است و سلول نمی‌میرد.

جزوه ۹۴: تا مدتی سلول می‌تواند این کار را انجام دهد ولی بعد، آزارش زیاد می‌شود و اگر کمبود ذخایر انرژی ادامه پیدا کند، سلول از طریق آپوپتوز و نکروز دچار مرگ خواهد شد.

اتوفاژی به معنی self-eating (خودخواری)، به هضم لیزوزومال اجزای داخل سلولی اطلاق می‌شود. همان‌طور که قبلاً گفته شد، اتوفاژی یکی از مکانیسم‌های آتروفی است. در واقع، اتوفاژی یک مکانیسم نجات در شرایط کمبود مواد غذایی است که در آن سلول گرسنه، با هضم لیزوزومی محتویات خودش و بازایی آن‌ها، مواد غذایی و انرژی مورد نیاز خود را فراهم می‌کند تا زنده بماند.

همچنین اتوفاژی می‌تواند در کلیرانس (پاکسازی) پروتئین‌های بدتاخورده، مثلاً در نورون‌ها و هپاتوسیت‌ها هم دخیل باشد.

در شکل زیر، می‌بینید که با حذف مواد غذایی، سیگنال اتوفاژی ایجاد می‌شود. در نتیجه، یک واکوئل تشکیل می‌شود و دور ارگانل-



سندروم ورنر (Werner syndrome)، سندروم نادری است که مشخصه آن، پیری زودرس است. در این بیماری، سلول‌ها خیلی کوچک‌اند و فرد در سن ۲۰ یا ۳۰ سالگی خیلی پیر به نظر می‌رسد.

تلومرها، توالی‌های کوتاه تکراری DNA هستند که در انتهای کروموزوم خطی قرار می‌گیرند. این توالی‌ها برای اطمینان از همانندسازی طولانی‌مدت کامل و صحیح انتهای کروموزوم‌ها و حفاظت از این انتهای در مقابل فیوژن (چسبندگی) و تجزیه اهمیت دارند. اگر تلومرها کوچک و کوتاه شوند، نمی‌توانند DNA را از شکسته شدن حفظ کنند و DNA شکسته شده، سیگنال‌های مربوط به توقف چرخه سلولی را فعال می‌کند. اگر قرار باشد مدام با هر همانندسازی طول تلومر کوتاه شود، سلول‌ها زودتر از آنچه انتظار می‌رود از بین می‌روند. طول تلومر توسط آنزیمی به نام تلومراز ثابت می‌ماند. تلومراز یک کمپلکس پروتئین - RNA ویژه است که از RNA خود به عنوان الگو برای اضافه کردن نوکلئوتیدها به انتهای کروموزوم‌ها استفاده می‌کند (ساخت DNA از روی RNA). فعالیت تلومراز سلول‌های زایا (germ cells) در بیضه‌ها

Cellular Aging

در نتیجه پیری (progressive decline)، عملکرد و طول عمر سلول‌ها کم می‌شود که به دلایل زیر است:

آسیب به DNA: اگرچه اکثر آسیب‌های وارده به DNA توسط p53 و آنزیم‌های ترمیم DNA ترمیم می‌شوند، اما بعضی از آن‌ها باقی مانده و با پیر شدن سلول، در آن تجمع پیدا می‌کنند.

رادیکال‌های آزاد: گفته می‌شود که رادیکال‌های آزاد هم باعث aging می‌شوند اما همچنان این نقش‌شان مورد بحث است.

کاهش همانندسازی سلول: فرایند aging با پیری پیش‌رونده در همانندسازی مرتبط است.

جزوه ۹۴: تمام سلول‌های طبیعی ظرفیت محدودی برای تکثیر دارند و بعد از تعداد ثابتی تقسیم سلولی، به مرحله غیرتکثیری می‌رسند که کهولت تکثیری نامیده می‌شود.

مکانیزم‌های مقابله با پیری:

برخی عوامل بیوشیمیایی، در مقابله با فرایند پیری نقش داشته و سبب کاهش سیگنالینگ (پیام‌رسانی) رسپتورهای فاکتور رشد شبه‌انسولینی (IGF)، کاهش فعال‌سازی کینازها (مخصوصاً "هدف" راپامایسین (target of rapamycin) [TOR] و کیناز AKT) و تغییر فعالیت رونویسی می‌شوند.

سرانجام این تغییرات منجر به بهبود ترمیم DNA و هومئوستاز پروتئین و افزایش ایمنی می‌شوند.

استرس‌های محیطی نیز می‌توانند پروتئین‌های خانواده Sirtuin، نظیر Sir2 را فعال کنند که به عنوان پروتئین‌داسیلاز عمل کرده و بنابراین آنزیم‌های ترمیم DNA را فعال کرده و DNA پایدار می‌ماند. در غیاب این پروتئین‌ها، DNA به آسیب حساس‌تر است.

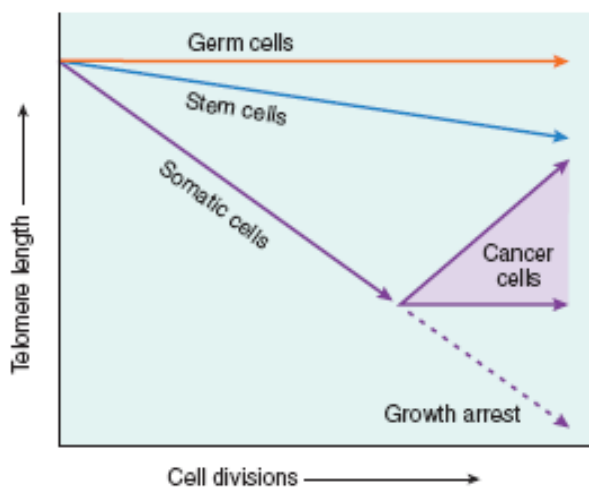
رایبنا: برخی استرس‌های محیطی خاص، نظیر محدودیت کالری، مسیرهای پیام‌رسانی را در جهت مؤثر بر پیری تغییر می‌دهند.
نکته: نقش سیرتوئین‌ها در پیری هنوز به اثبات نرسیده است.

همان‌طور که در شکل صفحه بعد دیده می‌شود، آزارهای محیطی و متابولیکی با تولید ROSها سبب آسیب به DNA می‌شوند که در صورت نقص در ترمیم DNA، به موتاسیون منجر می‌شود. کوتاه شدن تلومرها نیز همانندسازی را در سلول کاهش می‌دهد و بنابراین تعداد سلول‌ها رفته‌رفته کاهش می‌یابد. هومئوستاز غیرطبیعی پروتئین نیز سبب کاهش مقدار پروتئین‌ها و نیز افزایش پروتئین‌های آسیب‌دیده می‌شود و بنابراین عملکرد سلول کاهش می‌یابد. هر سه مکانیسم گفته شده، سبب cellular aging می‌شوند.

اما یکی از مکانیسم‌های مقابله‌کننده با aging یعنی استرس محیطی را در سمت راست تصویر می‌بینید. دقت شود که در این‌جا منظور از استرس، آزار سلولی نیست؛ بلکه معمولاً به معنی دریافت کالری کمتر است و به همین دلیل است که گفته می‌شود چاقی و دریافت کالری بیشتر، aging را تشدید می‌کند. با کاهش کالری دریافتی، میزان signaling انسولین به IGF و فعالیت کینازها کاهش پیدا می‌کند (به ویژه target of rapamycin [TOR] و پروتئین‌های خانواده Sirtuin مثل Sir2 فعال می‌شوند. در نتیجه، فعالیت رونویسی تغییر پیدا می‌کند؛ به این صورت که ترمیم DNA و هومئوستاز پروتئین بهبود می‌یابد و کل این روند با پیری مقابله می‌کند

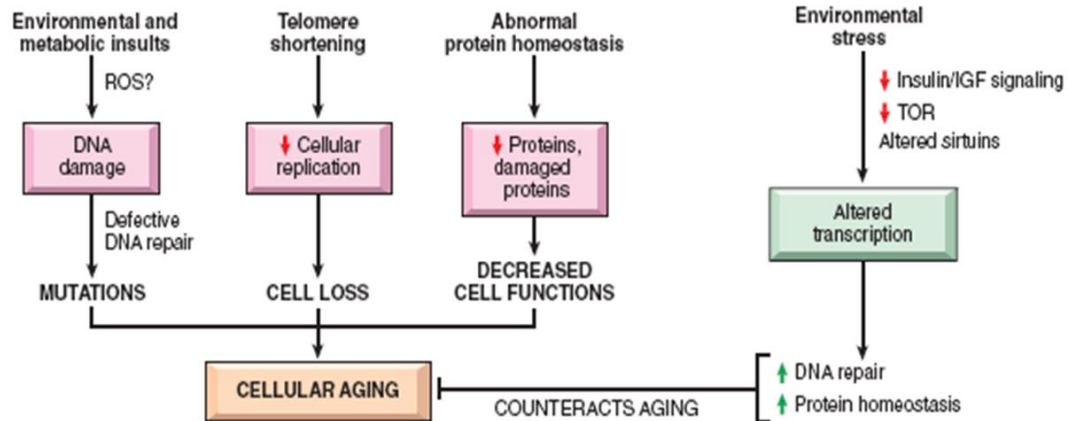
و تخمدان‌ها خیلی بالاست، در سلول‌های بنیادین (stem cells) کمی کمتر بوده و در اکثر سلول‌های سوماتیک وجود ندارد. برعکس، در سلول‌های سرطانی نامیرا شده، فعالیت تلومراز معمولاً افزایش پیدا می‌کند و طول تلومر ثابت می‌ماند تا سلول بدون محدودیت تکثیر شود.

شکل زیر، نمودار رابطه بین طول تلومر و میزان تقسیمات در سلول‌های مختلف را نشان داده است. در ابتدا طول تلومر در هر سه نوع یکسان است ولی هر چه تعداد همانندسازی‌ها زیاد می‌شود، با گذر زمان، نمودار germ cell ثابت بوده، نمودار stem cell کمی پایین می‌آید و نمودار somatic cell به طور واضحی پایین می‌آید اما اگر در somatic cell فعالیت تلومراز افزایش یابد و نمودار به سمت بالا برود، کانسر رخ می‌دهد.



جزوه ۹۴: سلول‌های زایا و سلول‌های بنیادی، هر دو حاوی تلومرازهای فعال‌اند، اما تنها سلول‌های زایا دارای غلظت‌های کافی آنزیم جهت ثابت نگه داشتن طول تلومرها به طور کامل‌اند. در سلول‌های سرطانی، تلومراز اغلب مجدداً فعال می‌گردد.

اختلال در هومئوستاز پروتئین: هومئوستاز غیرطبیعی پروتئین‌ها (چاپرون‌ها و پروتئازوم) می‌تواند اثرات بسیاری روی حیات سلول، همانندسازی و عملکرد آن داشته باشد. علاوه بر این، منجر به تجمع پروتئین‌های بدتاختورده می‌شود که می‌تواند مسیرهای آپوپتوز را trigger کند.



مبحث تجمعات داخل سلولی توسط استاد تدریس

نشدند. در صورت علاقه به مطالعه، به صفحات ۵ تا ۸

جلسه چهارم جزوه ۹۴ مراجعه کنید.

سؤال: در ارتباط با پیر شدن سلول‌ها کدام یک از موارد زیر

صحیح است؟

(۱) کاهش کالری مصرفی، ترمیم DNA را مختل می‌کند.

(۲) افزایش تلومراز با افزایش طول عمر سلول ارتباط مستقیم دارد.

(۳) هورمون‌های محرک رشد در ارگانسیم‌های

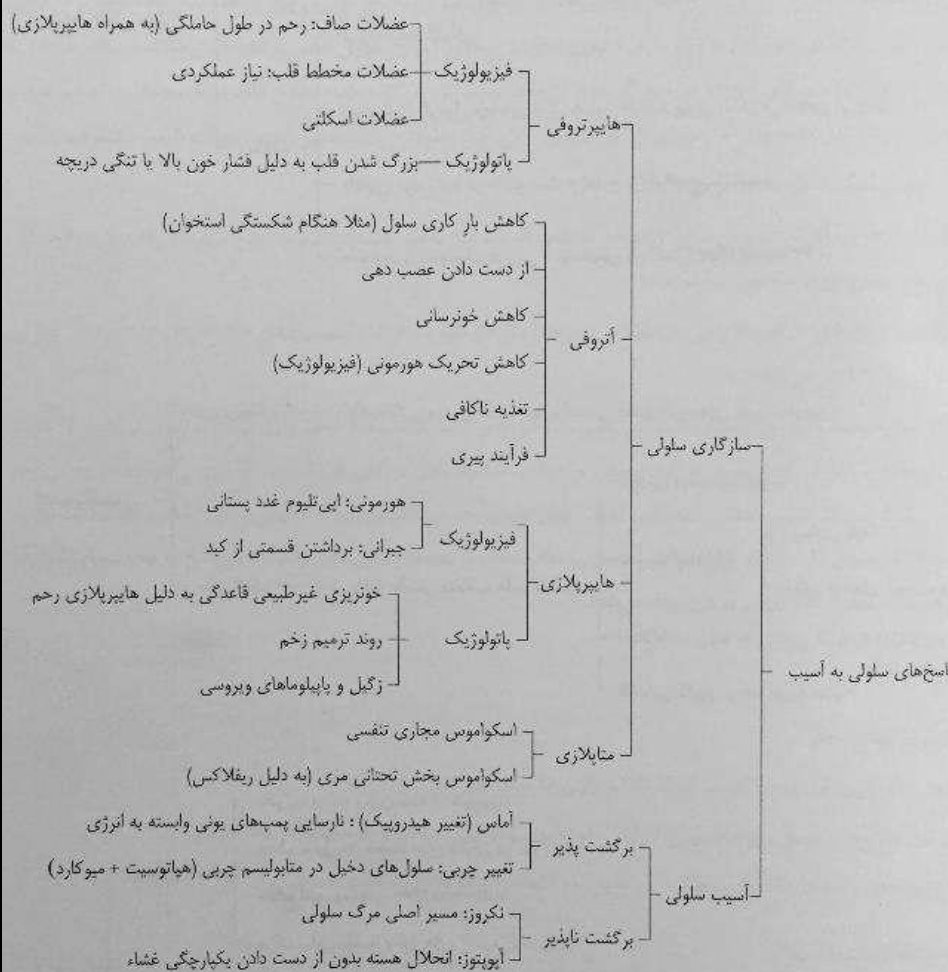
مدل، طول عمر را کاهش می‌دهند.

(۴) افزایش رادیکال‌های آزاد، طول عمر سلول

را افزایش می‌دهد.

پاسخ: گزینه ۲

خلاصه پاسخ‌های سلولی به آسیب:



پاتولوژی عمومی



جلسه پنجم: التهاب حاد و ترمیم (۱)

مدرس: دکتر رحیمی

نویسندگان: امیراحسان وکیل، آتنا نوربخش

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

التهاب (Inflammation) چیست؟

التهاب، پاسخی حفاظتی از طرف سلول‌های میزبان جهت حذف عامل آزاررسان است. این عامل آزار رسان می‌تواند عفونت و یا حتی عوامل داخلی مانند بافت‌های آسیب‌دیده بدن باشد. این فرآیند در بافت‌های رگ‌دار بدن، با استفاده از سلول‌های موجود در گردش خون و پروتئین‌های پلاسمایی و مدیاتورهای مختلف انجام می‌شود. اگر پدیده التهاب وجود نداشته باشد، ممکن است بسیاری از عفونت‌ها تشدید شوند و یا بسیاری از زخم‌ها اصلاً بهبود پیدا نکنند. اگرچه التهاب یک پاسخ حفاظتی است، اما در مواقعی که التهاب شدید باشد و یا بیش از حد طول بکشد، می‌تواند منجر به آسیب به بافت‌های نرمال بدن شود (مانند بیماری‌های خودایمنی آرتریت-روماتوئید و لوپوس)؛ بنابراین نیاز است که در برخی مواقع، در پایان فرایند التهاب، پدیده ترمیم صورت بگیرد.

اجزای دخیل در فرایند التهاب، جزو سیستم ایمنی ذاتی اند.

سیستم ایمنی ذاتی (innate) سیستمی است که فرد با آن متولد شده و هیچ نیازی به تحریک آنتی‌ژنیک ندارد. اغلب این اجزا، سلول‌های فاگوسیت، انواع آنتی‌بادی‌ها و اجزای کمپلمان اند که اکثرشان در حالت عادی به فرم غیرفعال در گردش خون وجود دارند. با شروع پروسه التهاب، این اجزا از گردش خون خارج شده و خودشان را به محل عامل آزاررسان می‌رسانند تا نهایتاً باعث حذف عامل آزاررسان شوند.

جزوه ۹۴: مهم‌ترین عوامل دخیل در التهاب، گلبول‌های سفیدند.

مراحل التهاب:

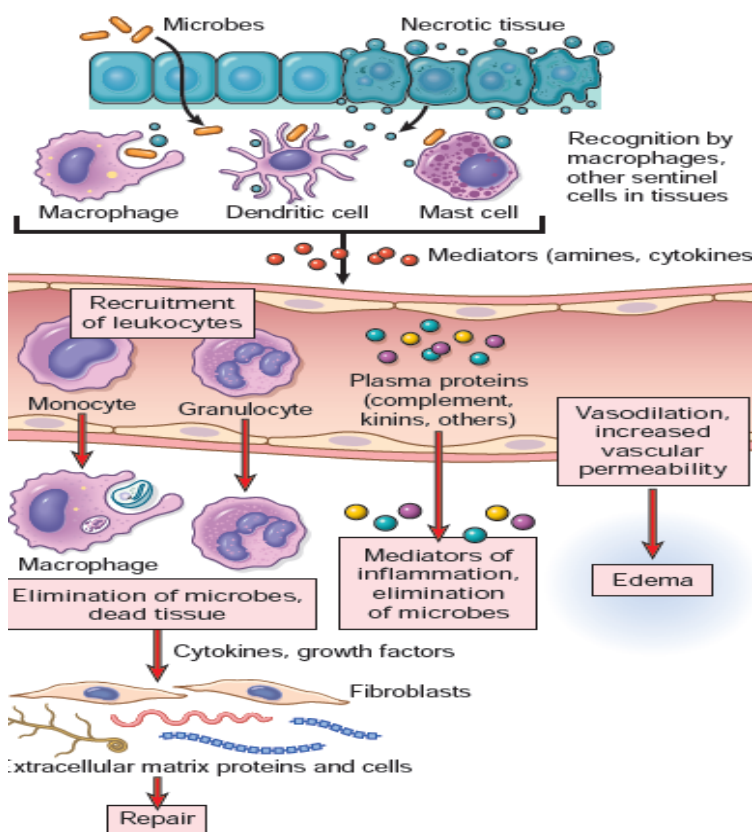
پروسه التهاب به صورت یک سری از واکنش‌های پشت سر هم اتفاق می‌افتد (مانند آبشار انعقادی):

- ۱) **شناسایی** عامل آزاررسان توسط سلول‌های میزبان (عمدتاً WBCها)
- ۲) **فراخوانی** لوکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی از گردش خون به محل عامل آزاررسان
- ۳) **فعال‌سازی** لوکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی
- ۴) **تخریب و حذف (رایبیز):** رقیق کردن، تخریب یا خنثی‌سازی عامل آزاررسان

۵) کنترل پروسه التهاب و خاتمه آن

۶) اگر درجاتی از تخریب بافتی وجود داشته باشد، نیاز به **ترمیم (repair)** است.

همان‌طور که در شکل زیر می‌بینید، مرحله اول التهاب، شناسایی عامل آزاررسان است. گفتیم عامل آزاررسان می‌تواند عامل خارجی (مانند میکروب) و یا عامل داخلی (مانند بافت‌های نکروتیک) باشد. همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود، خط اول سلول‌هایی که در شناسایی عامل آزاررسان دخیل‌اند، ماکروفاژها، دندریتیک‌سل‌ها و ماست‌سل‌ها هستند (در واقع سلول‌هایی که قابلیت فاگوسیتوز دارند). این سلول‌ها بعد از این که عامل آزاررسان را شناسایی می‌کنند، تحریک می‌شوند و به دنبال این تحریک مدیاتورهای مختلفی را آزاد می‌کنند.



پدیده بعدی در روند التهاب، تغییرات عروقی به صورت اتساع عروق (vasodilation) و افزایش نفوذپذیری عروق است که به دنبال آن، لوکوسیت‌های موجود در گردش خون و همچنین پروتئین‌های پلاسمایی از خون خارج شده، خودشان را به بافت خارج رگی رسانده و نهایتاً به محلی که عامل آزار رسان وجود دارد، می‌روند تا

جزوه ۹۴: مشخصه التهاب حاد: ادم (تجمع مایع در خارج از عروق و در بافت بینابینی)، مایع اگزودا (غنی از پروتئین - با ویسکوزیته بالا) و خودترمیمی بافتی

مشخصه التهاب مزمن: Neovascularization و تزايد (proliferation) عروق، تخریب بافتی و فیبروز

❑ سؤال: همه موارد زیر از ویژگی‌های مورفولوژیک آماس مزمن است؛ به جز:

(۱) ارتشاح ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و پلاسماسل‌ها

(۲) ایجاد اگزودای فیبرینی و خیز

(۳) ترمیم به وسیله آنژیوژنز و فیبروز

(۴) تخریب بافتی

پاسخ: گزینه ۲

رایینز: تجمع مایع در فضای خارج عروقی (ادم) به دو صورت دیده می‌شود: اگزودا و ترنسودا. که دارای تفاوت‌هایی هستند؛ از جمله:

(۱) اگزودا برخلاف ترنسودا دارای غلظت بالای پروتئین است.

(۲) اگزودا در شرایط التهابی و ترنسودا در شرایط غیرالتهابی دیده می‌شود.

(۳) اگزودا بر اثر افزایش نفوذپذیری عروق و ترنسودا بر اثر افزایش فشار هیدرواستاتیک (که خود معمولاً نتیجه کاهش بازگشت وریدی است) ایجاد می‌شود.

✎ **نکته:** در صورتی که سلول‌های میزبان نتوانند عوامل آسیب‌زا را از بین ببرند، واسطه‌های تولید شده در پاسخ به محرک آسیب‌زا، همچنان تولید شده و التهاب از حالت حاد به مزمن تبدیل می‌گردد.

التهابات مزمن بیشتر در ارتباط با سیستم ایمنی اکتسابی‌اند.

از نظر علائم سیستمیک، ۴ علامت مهم در التهاب وجود دارد:

۱- قرمزی (rubor or redness): در پی vasodilation و افزایش جریان خون در ناحیه التهاب

۲- تورم (tumor or swelling): به دنبال افزایش نفوذپذیری عروق، مقداری مایع از رگ خارج می‌شود که تجمع آن در بافت خارج رگی منجر به تورم می‌شود.

باعث حذف عامل آزاررسان شوند. در انتهای پروسه هم اگر آسیب بافتی وجود داشته باشد، پدیده ترمیم رخ می‌دهد.

جزوه ۹۴: ترمیم منجر به ساخت یک سری رگ‌های جدید (Neovascularization) می‌شود که لومن‌شان به علت تازه بودن، میزان کافی رشته کلاژن ندارد و بنابراین سبب نشتی می‌شود.

به صورت کلی التهاب به دو دسته تقسیم می‌شود: (۱) حاد (۲) مزمن
التهاب حاد (acute) معمولاً خیلی سریع اتفاق افتاده و برای مدت زمان کوتاهی (چند دقیقه و نهایتاً تا چند روز) طول می‌کشد (سریع ایجاد شده و سریع هم فروکش می‌کند).

التهاب مزمن (chronic) شروع خیلی آهسته‌تری دارد و می‌تواند ماه‌ها یا حتی سال‌ها طول بکشد (آهسته ایجاد شده و فروکش نمی‌کند).

در التهاب حاد، نوتروفیل‌ها (PMNها) عمده‌ترین سلول‌های دخیل‌اند اما در التهاب مزمن، بیشتر سلول‌های دخیل، سلول‌های تک‌هسته‌ای‌اند: شامل مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها.

از نظر آسیب بافتی: التهاب حاد معمولاً آسیب بافتی بسیار خفیفی در پی دارد و self-limited است ولی در التهاب مزمن، آسیب بافتی شدید و معمولاً پیشرونده است؛ به طوری که در انتهای التهاب‌های مزمن درجاتی از ترمیم را خواهیم داشت.

از نظر علائم نیز التهاب‌های حاد بسیار پر سر و صدا بوده و علائم

Table 3-2 Features of Acute and Chronic Inflammation

Feature	Acute	Chronic
Onset	Fast: minutes or hours	Slow: days
Cellular infiltrate	Mainly neutrophils	Monocytes/macrophages and lymphocytes
Tissue injury, fibrosis	Usually mild and self-limited	Often severe and progressive
Local and systemic signs	Prominent	Less

سیستمیک زیادی دارند ولی التهاب‌های مزمن علائم کمتری دارند و معمولاً کم سر و صدا هستند.

اسیداوریک در بدن شان رسوب کند. اگر این کریستال ها توسط بدن به عنوان عاملی خارجی شناسایی شوند، التهاب ایجاد خواهد شد (بیماری نقرس).

۴. پاسخ های ایمنی کنترل نشده مانند انواع آلرژی ها و بیماری های خودایمنی

رایبنز: به علت عدم توانایی در برطرف کردن یا اجتناب از این محرک های پاسخ التهابی، چنین واکنش هایی (پاسخ های ایمنی کنترل نشده) پایدار مانده و اغلب نمای التهاب مزمن پیدا می کنند.

جزئیات مراحل التهاب:

مرحله اول: شناسایی عامل آزارسان

این شناسایی توسط رسپتور هایی که در سطح سلول ها بارز می شوند، انجام می شود. سه نوع رسپتور وجود دارد:

۱) Toll-like receptors (TLRs): جزو ایمنی ذاتی بوده و محصولات میکروبی را شناسایی می کنند. وقتی این رسپتورها تحریک می شوند، باعث تولید مدیاتور های مختلف و به دنبال آن، فعال شدن انواع سلول های دخیل در التهاب می شوند. این رسپتورها می توانند در سطح یا درون سلول های اپی تلیال، دندریتیک سل ها و ماکروفاژ ها بیان شوند.

جزوه ۹۴: با وجود این که TLR جزو سیستم ایمنی ذاتی است، اما روی سطح برخی سلول های متعلق به سیستم ایمنی اکتسابی هم دیده می شوند؛ مانند لنفوسیت های B و T.

۲) اینفلامازوم ها (inflammasome): کمپلکس های پروتئینی که باعث شناسایی مواد حاصل از تخریب سلول ها می شوند؛ مانند ATP و اسیداوریک. وقتی این رسپتورها در سطح سلول تحریک می شوند، باعث تولید آنزیمی به نام کاسپاز (عمدتاً کاسپاز ۱) می شوند. این آنزیم باعث تولید اینترلوکین مهمی به نام IL-1 (اینترلوکین ۱) می شود (کاسپاز ها، پیش ساز اینترلوکین ۱ را به شکل فعال آن می شکنند) که باعث فراخوانی لوکوسیت ها از رگ به محل عامل آزارسان می شود (کموتاکسی).

رایبنز: اینفلامازوم یک مجموعه سیتوپلاسمی چند پروتئینی است که محصولات سلول های مرده مثل اسیداوریک، ATP خارج

۳- گرما (calor or heat): به علت vasodilation و افزایش جریان خون در ناحیه التهاب

۴- درد (dolor or pain): به علت ترشح انواع سایتوکاین ها

این ۴ علامت عمدتاً در التهاب حاد دیده می شوند. علامت پنجمی هم تحت عنوان اختلال عملکردی (loss of function) هم وجود دارد که عمدتاً در التهاب های مزمن دیده می شود.

جزوه ۹۴: مثلاً کسی که التهاب کلیه دارد، در صورت حاد بودن التهاب، امکان بازگشت عملکرد طبیعی کلیه و بهبودی بدون برجا ماندن عوارض خاص وجود دارد ولی اگر التهاب مزمن و پیشرفته شود، ممکن است فرد دچار non-functional kidney یا بیماری کلیوی end-stage شود و عملکرد کلیه از بین برود.

نکته: علائم در التهاب حاد نسبت به التهاب مزمن شدیدتر است؛ ولی در التهاب مزمن، dysfunction را نیز داریم. پس لزوماً علائم شدیدتر، نشان دهنده بدتر بودن نیست.

نکته: هر عاملی که در بافت به عنوان جسم خارجی شناسایی شده و سبب تحریک سیستم ایمنی گردد، می تواند سبب التهاب شود.

علل التهاب:

۱. عفونت های ویروسی، باکتریایی، قارچی و غیره:

مثلاً التهاب مغزی که انسفالیت نام دارد و معمولاً بر اثر عوامل ویروسی ایجاد می شود یا التهاب دیواره روده (انتریت) که یک انگل می تواند عامل آن باشد.

۲. نکروزها و تخریب های بافتی:

ترومای شارپ (نافذ) یا بلانت (غیر نافذ) و عوامل محیطی (گرما و سرمای بیش از حد، پرتوها و غیره)

۳. ورود اجسام خارجی به بدن مانند براده آهن، تراشه چوب، خرده های شیشه و بخیه

حتی عوامل اندوژن (درون زاد) هم می توانند در بدن به عنوان جسم خارجی شناسایی شده و التهاب ایجاد کنند؛ مثلاً افرادی که سطح بالایی از اسیداوریک در خون دارند ممکن است کریستال های

حال حرکت‌اند. هنگامی که پدیده ایستایی اتفاق می‌افتد، حاشیه-نشینی صورت می‌گیرد. یعنی این لوکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی در حاشیه جریان خون قرار می‌گیرند (خیلی نزدیک به سطح سلول‌های اندوتلیال داخل رگ‌ها) که باعث تسهیل چسبندگی لوکوسیت‌ها و پروتئین‌ها به سلول‌های اندوتلیال می‌شود. چسبندگی ابتدا به صورت سست (loose adhesion) است که اصطلاحاً به این حالت، غلتیدن یا لغزش (rolling) گفته می‌شود؛ به این ترتیب که لوکوسیت به سلول اندوتلیال می‌چسبد، جدا می‌شود و دوباره می‌چسبد و جدا می‌شود و نهایتاً به چسبندگی سخت (tight adhesion) تبدیل می‌شود که باعث می‌شود سلول التهابی بتواند از رگ خارج شود.

جزوه ۹۴: در حالت عادی، در لومن عروق خونی، عمده سلول‌ها، RBC ها و لوکوسیت‌ها هستند. RBC ها معمولاً از WBC ها کوچک‌ترند؛ پس RBC ها در وسط لومن بوده و WBC ها به علت بزرگتر بودن و نیروی گریز از مرکز بیشتر، به سمت حاشیه رگ متمایل بوده و به اندوتلیوم نزدیک‌ترند. در التهاب، پس از خروج مایع و کاهش سرعت گردش خون، WBC ها به سلول‌های اندوتلیوم بسیار نزدیک‌تر می‌شوند که سبب خروج آسان‌تر آن‌ها می‌شود. به بیانی دیگر، تجمع لوکوسیت‌ها در طول سطح اندوتلیوم عروق را حاشیه‌نشینی می‌نامند.

چسبندگی لوکوسیت‌ها به اندوتلیوم، به واسطه مولکول‌های چسبندگی (cell adhesion molecules or CAMs) صورت می‌گیرد.

جزوه ۹۴: به دنبال التهاب، مدیاتورهای گوناگون شامل انواع سایتوکاین‌ها، باعث افزایش بیان این مولکول‌ها در سطح سلول‌های اندوتلیال (و بعضی سلول‌های دیگر) می‌شوند.

مولکول‌های چسبندگی دو دسته‌اند:

سلکتین‌ها: انواع مختلفی داشته و باعث لغزش (rolling) یا چسبندگی سست (loose adhesion) می‌شوند.

انواع: L-selectin (روی لوکوسیت‌ها)، E-selectin (روی سلول‌های اندوتلیال) و P-selectin (روی پلاکت‌ها و سلول‌های اندوتلیال)

سلولی و نیز کریستال‌ها و بعضی محصولات میکروبی را شناسایی می‌کند.

جزوه ۹۴: IL-1 نقش مهمی در مقابله با عفونت‌ها و ایجاد تب و التهاب حاد دارد.

کاربرد درمانی: برای درمان التهاب‌های بیش از حد شدید، از داروهایی استفاده می‌کنند که آنتاگونیست اینترلوکین ۱ هستند.

۳) اجزای کمپلمان: وقتی این اجزا تحریک می‌شوند، مدیاتورهای مختلفی را تولید می‌کنند.

جزوه ۹۴: از میان این سه عامل شناسایی، TLR ها از اهمیت بیشتری برخوردارند.

مرحله دوم: تغییرات عروقی

۱) اتساع عروق (vasodilation): باعث افزایش جریان خون در آن ناحیه شده و در نتیجه، علائمی مثل گرما و قرمزی (اریتما) در ناحیه التهاب دیده می‌شوند.

جزوه ۹۴: هنگام بروز التهاب، ابتدا برای یک مدت کوتاه (در حد چند ثانیه) عروق منقبض و بعد از آن گشاد می‌شوند. در واقع گشاد شدن عروق غالب‌تر است.

۲) افزایش نفوذپذیری عروق: باعث خروج لوکوسیت‌ها و مایعی غنی از پروتئین (مایع اغزودا) از رگ‌ها شده و به دنبال آن، ویسکوزیته خونی که در رگ‌ها جریان دارد، افزایش می‌یابد. افزایش ویسکوزیته سبب می‌شود که حرکت خون در داخل رگ به کندی صورت گیرد و اصطلاحاً به این پدیده سکون، استاز یا ایستایی (stasis) گفته می‌شود. به دنبال ایستایی، پدیده‌ای به نام حاشیه‌نشینی (margination) اتفاق می‌افتد.

جزوه ۹۴: شاید این سؤال برایتان مطرح شود که مگر مایع خروجی از رگ یا همون اغزودا مایع غلیظی نبود؟ پس چطور با خروجش خون غلیظ‌تر می‌شود؟! پاسخ این است که اغزودا نسبت به ترنسودا مایع غلیظ‌تری است اما هر دو نسبت به خون غلظت کمتری دارند؛ پس خروج هر دو از خون سبب غلیظ‌تر شدن خون می‌شود.

۳) حاشیه‌نشینی: در حالت نرمال، لوکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی داخل خون، در یک ستون مرکزی در جریان خون در

اینترگرین‌ها: چسبندگی محکم (tight adhesion) را ایجاد می‌کنند.

سه مکانیسم باعث افزایش نفوذپذیری عروق می‌شوند:

- انقباض سلول‌های اندوتلیال: از همه شایع‌تر است. در حالت عادی، سلول‌های اندوتلیال پوشاننده رگ، کاملاً چسبیده به هم بوده و هیچ فضایی بین‌شان وجود ندارد، ولی وقتی این سلول‌ها contraction پیدا می‌کنند، یک سری فضاهایی (pores) بین‌شان به وجود می‌آید که نهایتاً باعث نشت (leakage) سلول‌ها و مایع از این فاصله‌ها می‌شود.
- آسیب اندوتلیال: گاهی ممکن است پدیده التهاب به قدری شدید یا طولانی باشد که خود سلول‌های اندوتلیال آسیب دیده، نکرز شده و از بین بروند که باعث ایجاد فاصله در بین‌شان و در نتیجه، افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود.
- ترانسیتوز: یک سری کانال‌های خیلی باریک درون سلول اندوتلیال وجود دارد که در حالت عادی بسته‌اند. همان‌طور که گفته شد، در روند التهاب، مدیاتورهای مختلفی آزاد می‌شود که از مهم‌ترین این مدیاتورها، VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروق) است که می‌تواند باعث باز شدن کانال‌های سلول اندوتلیال و در نتیجه، افزایش نفوذپذیری عروق شود.

رابینز: ترانسیتوز از طریق کانال‌هایی انجام می‌شود که از الحاق وزیکول‌های داخل سلولی ایجاد می‌شوند.

مرحله سوم: فراخوانی

جزوه ۹۴: دقت کنید با اینکه در مرحله دوم به دو پدیده حاشیه‌نشینی و خروج WBC و پروتئین از رگ اشاره شد، اما این‌ها در اصل، متعلق به مرحله سوم یعنی فراخوانی هستند که در این بخش به صورت کامل توضیح داده می‌شوند.

مهم‌ترین سلول‌های دخیل در التهاب، فاگوسیت‌ها (به ویژه نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها) هستند که به کمک یک سری گیرنده که در سطح‌شان بیان می‌شود و نیز به کمک مدیاتورهای خاصی که کموکاین نامیده می‌شوند، محل التهاب را تشخیص داده و به آن جا گسیل می‌شوند. بعد از این‌که این سلول‌ها به محل التهاب

جزوه ۹۴: هم سلکتین‌ها و هم اینترگرین‌ها، نقش رسپتور را ایفا کرده و مانند هر رسپتور دیگری، لیگاند دارند. لیگاند سلکتین‌ها، مولکول‌های شبه‌موسینی (mucin-like) و لیگاند اینترگرین‌ها، مولکول‌های سوپرفامیلی ایمونوگلوبولین (IgSF) است.

نکته بالینی: از مهم‌ترین سایتوکاین‌هایی که باعث افزایش بیان سلکتین‌ها و لیگاند‌های مربوط به آنها می‌شوند، می‌توان به IL-1، TNF و کموکاین‌ها اشاره کرد. اگر التهاب شدیدی رخ دهد، از داروهای ضد این سایتوکاین‌ها استفاده می‌شود.

P-selectin ها برخلاف بقیه سلکتین‌ها، از پیش در سلول ساخته شده و داخل گرانول‌هایی به نام اجسام ویبل-پالاد قرار می‌گیرند. اگر این گرانول‌ها به دلیل تأثیر مدیاتورهایی مانند هیستامین، ترومبین و سایتوکاین تخریب شوند، P-selectin ها به سیتوپلاسم ریخته، به سمت غشا رفته و در ضخامت غشا قرار می‌گیرند.

به علت التهاب به وجود آمده، بیان سلکتین‌های E و P روی سطح سلول اندوتلیال افزایش می‌یابد. به دنبال آن، حاشیه‌نشینی رخ داده و لوکوسیت که دارای لیگاند Sialyl-Lewis X-modified glycoprotein است، به سمت اندوتلیوم جدار رگ رفته و به کمک این لیگاند با سلکتین‌های سطح سلول‌های اندوتلیال، اتصالات سست برقرار می‌کند و شروع می‌کند به غلت خوردن. در نهایت اینترگرین روی سطح لوکوسیت، به لیگاند خود (ICAM-1 از سوپرفامیلی ایمونوگلوبولین) که روی سلول اندوتلیال قرار دارد، می‌چسبد و اتصال محکم را به وجود می‌آورد. بعد از این اتفاق، contraction در سلول اندوتلیال رخ داده و در نتیجه بین این سلول‌ها منفذ ایجاد می‌گردد و از طریق همین منافذ، لوکوسیت وارد بافت می‌شود. سپس مواد کموتاکتیک لوکوسیت را به محل التهاب سوق داده و در ادامه، بقیه ماجرا رخ می‌دهد.

☑ **سؤال:** اتصال سست و لغزش لوکوسیت‌ها بر سلول‌های اندوتلیال برای خروج از رگ توسط کدام یک از موارد زیر صورت می‌گیرد؟

(۱) سلکتین (۲) اینترگرین (۳) اینترلوکین (۴) TNF
پاسخ: گزینه ۱

عوامل اگزوزن: مانند محصولات باکتریایی

عوامل اندوژن: مانند IL-8, C5a و LTB4

کمو تاکسی لوکوسیت‌ها به کمک پاهای کاذب (pseudopods) صورت می‌گیرد. یعنی با اتصال عوامل کمو تاکسی به رستپورهای مربوطه‌شان روی لوکوسیت، استتاله‌های سیتوپلاسمی اطراف لوکوسیت به وجود آمده و باعث حرکت هدفمند آن بعد از خروج از رگ به سمت عامل آسیب‌رسان می‌شود.

نوع سلولی که به ناحیه مورد نظر نفوذ می‌کنند، هم به نوع التهاب (حاد یا مزمن) و هم به نوع عامل تحریک‌کننده بستگی دارد.

نوع التهاب: در اکثر التهابات حاد، عمده‌ترین سلول‌های عامل، نوتروفیل‌ها هستند (اولین سلول‌های خارج شده از رگ). نوتروفیل‌ها به مدت ۶ تا ۲۴ ساعت در آن ناحیه باقی مانده و سپس با آپوپتوز از بین می‌روند (چون نیمه‌عمر کوتاهی دارند) و در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت، جای خود را به فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای مانند مونوسیت‌ها می‌دهند. این مونوسیت‌ها به مونوسیت‌های بافتی تبدیل می‌شوند و می‌توانند به مدت طولانی، حتی تا چند ماه، در بافت خارج رگی باقی بمانند.

جزوه ۹۴: در حالت نرمال، نوتروفیل‌ها نخستین سلول‌هایی هستند که در محل التهاب حاضر می‌شوند؛ به سه دلیل:

(۱) نوتروفیل‌ها فراوان‌ترین لوکوسیت‌های خون بوده و تعدادشان بسیار زیاد است.

(۲) خیلی سریع و با حساسیت بالا به مدیاتورها پاسخ می‌دهند.

(۳) اتصالات قوی‌تری با سلول‌های اندوتلیال برقرار می‌کنند.

عامل تحریک‌کننده: نوع سلول‌هایی که آن ناحیه را infiltrate می‌کند، به عامل تحریک‌کننده هم بستگی دارد. سه استثنا برای حالت گفته شده:

در عفونت‌های باکتریایی توسط سودوموناس، به دلیل آن که عفونت باکتریایی شدید هستند، Infiltration نوتروفیل‌ها بیشتر از ۲۴ ساعت طول کشیده و برای چند روز تا چند هفته در آن ناحیه باقی می‌مانند (نه به دلیل افزایش نیمه‌عمرشان؛ بلکه به این دلیل که ورودشان به بافت، همچنان با قوت صورت می‌گیرد).

رسیدند، میکروب یا هر عامل آسیب‌زای دیگری که در محیط وجود داشته باشد را فاگوسیتوز کرده و از بین می‌برند.

نکته: گاهی این فرایند آن‌قدر شدید اتفاق می‌افتد که علاوه بر از بین رفتن عامل بیگانه، منجر به آسیب بافت خودی نیز می‌شود. این فرایند که به موجب آن، فاگوسیت توسط کموکاین به محل التهاب کشیده می‌شود، کمو تاکسی نام دارد.

مهم‌ترین عامل کمو تاکسی، پروتئین‌های سیستم کمپلمان‌اند.

مراحل فراخوانی:

(۱) حاشیه‌نشینی (margination) (که توضیح داده شد)

(۲) مهاجرت (migration): وقتی فاگوسیت‌ها، اتصال محکم خود را با اندوتلیوم جدار عروق برقرار کردند، از رگ خارج شده و به کمک پدیده کمو تاکسی، به محل التهاب می‌روند.

بعد از اتصال، مهاجرت لوکوسیت‌ها از فضاها بین سلول‌های اندوتلیوم، به واسطه پدیده دیپدز (diapedesis) اتفاق می‌افتد؛ دیپدز به معنی تغییر شکل لوکوسیت‌ها طی خروج از سلول‌های اندوتلیال است. این کار توسط مدیاتورهای مختلف؛ به‌ویژه کموکاین‌ها و نیز به کمک یک سری مولکول‌های چسبندگی مانند PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule) (CD31) صورت می‌پذیرد.

آنزیم کلاژناز مترشحه از لوکوسیت‌ها هم با تخریب غشای پایه رگ، مهاجرت لوکوسیت‌ها را از خلال سلول‌های اندوتلیال تسهیل می‌کند.

جزوه ۹۴: در عمل دیپدز، سلول با سازماندهی مجدد رشته‌های اکترین و میوزین اسکلت سلولی، پای کاذب تشکیل داده و به کمک آن از عرض رگ عبور می‌کند.

مرحله چهارم: کمو تاکسی

کمو تاکسی به معنی حرکت هدفمند لوکوسیت‌ها، پس از خروج‌شان از رگ به محل وجود عامل آزاررسان است. این حرکت هدفمند توسط مدیاتورهایی به نام کموکاین‌ها انجام می‌شود. کموکاین‌ها انواع مختلفی دارند:

وزیکول مربوطه (گرانول لیزوزومال) ادغام (فیوز) شده (تشکیل فاگولیزوزوم) و نهایتاً با اثر آنزیم‌ها بر عامل آزاررسان، این عامل از بین می‌رود.

رایبیز: اثرات بالقوه مضر آنزیم‌های لیزوزومی به وسیله آنتی-پروتئازهای حاضر در پلاسما و مایعات بافتی کنترل می‌شود. البته تفاوت pH سیتوپلاسم با pH ای که برای فعال شدن این آنزیم‌ها لازم است نیز، در کنترل آن‌ها نقش دارد.

مکانیسم دوم، تولید گونه‌های reactive اکسیژن (ROS) است. در این روش به علت فعال شدن آنزیم NADPH اکسیداز (نام دیگر: فاگوسیت اکسیداز)، NADPH اکسید شده و باعث احیا شدن اکسیژن به یون سوپراکسید می‌شود. به کل این مراحل، انفجار تنفسی گفته می‌شود که در نهایت، باعث تولید H_2O_2 می‌شود. H_2O_2 ماده‌ای ضد میکروبی (میکروب‌کش) است ولی کارایی (efficiency) پایینی داشته و توانایی کشتن همه انواع میکروب‌ها را ندارد. بنابراین آنزیم میلوپراکسیداز (MPO) داخل نوتروفیل‌ها، در حضور یک یون هالید (مهم‌ترین: یون کلر)، H_2O_2 را به هیپوکلریت ($HOCl$) تبدیل می‌کند. هیپوکلریت، قوی‌ترین ماده میکروب‌کش داخل سلولی است که باعث از بین بردن عامل آزاررسان می‌شود.

جزوه ۹۴: ROS نسبت به آنزیم‌های لیزوزومال، اهمیت بیشتری در از بین بردن عوامل میکروبی در فاگوزوم دارد.

رایبیز: روش دیگر میکروب‌کشی داخل سلولی، به واسطه تولید NO است. یک عملکرد مهم NO، فعالیت سایتوتوکسیک آن در ماکروفاژهای فعال شده است. NO نقش‌های دیگری نیز در التهاب بر عهده دارد که شامل اتساع عروق، آنتاگونیست تمام مراحل فعال شدن پلاکتی (چسبندگی، تجمع و دگرانولاسیون) و کاهش فراخوانی لوکوسیت‌ها به مناطق التهابی است.

❑ **سؤال:** در آنالیز لوکوسیت‌های بچه ۶ ساله با تاریخچه عفونت-های مکرر (اوتیت گوش میانی و ذات الریه)، کمبود میلوپراکسیداز مشخص شده است. کدام یک محتمل‌ترین علت افزایش حساسیت کودک به عفونت محسوب می‌شود؟

- 1- Defective neutrophil degranulation
- 2- Defective production of prostaglandin

در عفونت‌های ویروسی، سلول‌هایی که از همان ابتدا، آن ناحیه را infiltrate می‌کنند، لنفوسیت‌ها هستند (نه نوتروفیل‌ها).

در واکنش‌های آلرژیک، عمدتاً سلول‌های ائوزینوفیل در آن ناحیه infiltrate می‌شود.

مرحله پنجم: فاگوسیتوز (بیگانه‌خواری)

بعد از خارج شدن فاگوسیت‌ها از رگ و رساندن خود به محل وجود عامل آزاررسان، به واسطه پدیده کموتاکسی، نوبت بیگانه‌خواری است که منجر به حذف عامل آزاررسان می‌شود.

سه مرحله فاگوسیتوز:

۱- خوشمزه‌سازی (opsonization): در این مرحله، سطح عامل آزاررسان توسط یک‌سری مواد (اوپسونین‌ها) پوشیده می‌شود تا برای فاگوسیت‌ها قابل شناسایی باشد. مهم‌ترین اوپسونین‌ها: آنتی-بادی IgG و جزء C3b کمپلمان

۲- دربرگیری (Engulfment): بعد از این که فاگوسیت، عامل آزاررسان را شناسایی کرد، استپاله‌های سیتوپلاسمی (پاهای کاذب) اطراف عامل آزاررسان را احاطه کرده و با ادامه این روند، کاملاً دور عامل گرفته شده و یک وزیکول داخل سیتوپلاسمی شکل می‌گیرد که به آن "فاگوزوم" می‌گویند.

۳- تخریب عامل آزاررسان درون فاگوزوم: مکانیسم‌های تخریب متفاوت‌اند که در این‌جا به دو نوع مهم داخل سلولی اشاره می‌کنیم:

✓ آنزیم‌های لیزوزومال

✓ تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS)

یک مکانیسم خارج سلولی به نام NET هم معرفی می‌شود.

رایبیز: فاگوسیتوز شامل سه مرحله است: شناسایی ذره و اتصال آن به سلول فاگوسیت، در برگرفتن ذره و تشکیل فاگوزوم، کشتن و تجزیه ماده بلعیده شده

تمامی اتفاقات تخریب داخل سلولی، باید داخل وزیکول‌های سیتوپلاسمی باشند تا سلول فاگوسیت از آسیب مصون بماند.

مکانیسم اول تخریب داخل سلولی، آنزیم‌های لیزوزومال هستند که از قبل داخل سلول ساخته شده‌اند و درون تعدادی از وزیکول‌ها به صورت ذخیره وجود دارند. پس از تشکیل فاگوزوم، فاگوزوم با

✓ سؤال: کدامیک از زوج موارد زیر در واکنش سلولی التهاب صحیح است؟

۱- فاکتور پلاکتی برای چسبندگی به سلول های اندوتلیال - تسهیل کننده rolling

۲- اینتگرین با affinity پایین - مهارکننده rolling

۳- سلکتین - تسهیل کننده چسبندگی لوکوسیت به جدار رگ

۴- TNF- α و IL-1 - مهارکننده فاگوسیتوز

پاسخ: گزینه ۳

✓ سؤال: در جریان فعال سازی و فراخوانی لوکوسیت ها، کدامیک از مراحل زیر در مرحله نخست صورت می گیرد؟ (پزشکی شهرپور ۹۲)

۱- Adhesion

۲- Diapedesis

۳- Migration & Rolling

۴- Chemotaxis

پاسخ: گزینه ۳

✓ سؤال: سلول های التهابی غالب در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت از آماس حاد کدام یک از موارد زیر است؟ (پزشکی شهرپور ۹۴ و سؤال مشابه در پزشکی شهرپور ۹۵)

۱- نوتروفیل ها

۲- مونوسیت ها

۳- ائوزینوفیل ها

۴- لنفوسیت ها

پاسخ: گزینه ۲

3- Failure to produce hydroxy halide radicals (HOCL)

4- Failure to produce hydrogen peroxide (H_2O_2)

پاسخ: گزینه ۳

مکانیسم سوم که یک مکانیسم میکروب کشی خارج سلولی است، تله های خارج سلولی نوتروفیلی یا NETs است. در این روش، هسته نوتروفیل ها لیز شده و از بین می رود؛ با از بین رفتن سلول نوتروفیل، کروماتین داخل هسته آن آزاد شده و یک شبکه تورمانند فیبریلار به وجود می آورد که هم دارای غلظت هایی از مواد میکروب کش بوده و هم خودش به صورت دام (trap) عمل می کند که عامل آزارسان را گیر می اندازد. این مکانیسم، به خصوص در عفونت های باکتریایی و قارچی مؤثر است. البته مکانیسم شایعی نبوده و مکانیسم های داخل سلولی شایع ترند.

جزوه ۹۴: نتایج التهاب حاد:

۱- برطرف شدن (Resolution)، بازسازی و ترمیم: در صورتی که التهاب خفیف بوده و عامل آزارسان به سرعت و کامل از بین برود، تخریب بافتی اندک بوده و در نتیجه، ترمیم هم سریعاً اتفاق می افتد.

۲- اسکار: آن قدر التهاب طول می کشد و آن قدر تخریب بافتی صورت می گیرد که دیگر فرایند نرمال ترمیم نمی تواند پاسخگو باشد؛ بنابراین بدن مجبور می شود defect به وجود آمده را توسط یک بافت همبند پر کند که همان بافت فیبروز با رشته های کلاژن (اسکار) است.

رابینز: در بافت هایی که رسوب گسترده بافت همبند، در تلاش برای ترمیم آسیب یا به عنوان پیامد التهاب مزمن، رخ می دهد، نتیجه حاصل فیبروز است و این فرایندی است که می تواند عملکرد را به طور قابل توجهی مختل کند.

التهاب مزمن: ممکن است به دنبال عدم رفع عامل آزارسان، التهاب ادامه پیدا کند یا این که التهاب آن قدر شدید باشد که کنترل آن میسر نبوده و در نهایت، التهاب حاد به التهاب مزمن مبدل شود.

پاتولوژی عمومی



جلسه ششم: التهاب حاد و ترمیم (۲)

مدرس: دکتر رحیمی

نویسندگان: فاطمه هفت جواهریان، روژین کرکریان

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

جزوه ۹۴: آشنایی با چند اصطلاح:

سرروز: مایع رقیق فاقد سلول و کم پروتئین

اگزودا: مایع غلیظ دارای سلول و پروتئین

Effusion: تجمع مایع در حفرات سرری بدن

آسیت: تجمع مایع در حفره شکمی

تاول: تجمع مایع در پوست (بین درم و اپیدرم)

انواع التهاب‌های حاد:

۱- التهاب سرروز: تجمع مایعی رقیق که فاقد سلول، میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا، WBC و کم پروتئین است. محل تجمع مایع می‌تواند حفرات طبیعی بدن باشد؛ مثل پریکارد و جنب.

۲- التهاب فیبرینوز: چون التهاب و نفوذپذیری عروق شدیدتر است، در بافت پروتئین‌های دیگری را هم می‌بینیم؛ مثل فیبرینوژن که در بافت رسوب می‌کند. این رسوبات در زیر میکروسکوپ به شکل شبکه ائوزینوفیلی دیده می‌شوند. اگر این التهاب مزمن شود و باقی بماند، تکثیر عروقی و فیبروبلاستی رخ می‌دهد که این حالت را Organization می‌گویند و نتیجه‌اش، تولید اسکار و زخم است. در دو حالت این نوع التهاب را داریم:

الف) افزایش بیش از حد نفوذپذیری عروق

ب) وجود سلول‌های سرطانی و آسیب به دیواره عروق

۳- التهاب چرکی و تشکیل آبسه: تجمع چرک (pus) (PMN) ها، سلول‌های مرده، متلاشی‌شده و نکروز شده و مایع ادم) که در اثر عفونت‌های استافیلوکوکی به وجود می‌آید. در این حالت، ادم بافتی داریم؛ مثال: آپاندیسیت حاد

آبسه‌ها در واقع تجمعات موضعی چرک‌اند که از ۳ ناحیه تشکیل شده است: در مرکز بافت نکروز، اطراف آن نوتروفیل و در خارجی‌ترین قسمت، تکثیر عروقی را مشاهده می‌کنیم.

۴- التهاب زخم (ulcer): حفره یا آسیب موضعی در سطوح مخاطی بدن و یا در سطح بدن (پوست) است؛ مثال: زخم پپتیک

چگونگی به وجود آمدن زخم: سلول‌های پوششی بافت التهابی نکروز کرده و می‌ریزند. علت‌ها:

آسیب فیزیکی، خون‌رسانی کم به پوست و بافت پوششی در افراد مسن و بیماری‌هایی که منجر به ایسکمی می‌شوند.

👉 نکته: در زخم حاد، ارتشاح PMN ها و نیز اتساع عروق دیده می‌شود. در حالت زخم مزمن، لنفوسیت‌ها دیده می‌شوند و بدن سعی می‌کند زخم را با چیزی غیر از بافت نرمال پر کند. در نتیجه، بر اثر تکثیر فیبروبلاست‌ها، توسط بافت همبند حاوی کلاژن پر می‌شود (ایجاد اسکار).

در نمای میکروسکوپی زخم، تجمع لنفوسیت‌ها دیده می‌شود. در کف زخم، تجمعی از مواد فیبرینی و PMN ها دیده می‌شود (نوعی اگزودا است).

مدیاتورهای التهابی:

مدیاتورهای التهابی موادی هستند که باعث شروع و همچنین تنظیم پروسه التهاب می‌شوند. مهم‌ترین مدیاتورهای التهاب حاد، آمین‌های وازواکتیو، محصولات لیپیدی آراشیدونیک‌اسید (پروستاگلاندین‌ها و لوکوترین‌ها)، سایتوکاین‌ها (از جمله کموکاین‌ها) و اجزای کمپلمان‌اند. سلول‌های تولیدکننده مدیاتورهای التهابی هم عمده‌تاً همان سلول‌هایی هستند که در شناسایی عامل آزاررسان دخیل‌اند؛ شامل ماکروفاژها، دندریتیک-سل‌ها و ماست‌سل‌ها.

جزوه ۹۴: مشخصات کلی مدیاتورها:

عمر کوتاه (بعد از انجام وظیفه خود توسط آنزیمی از بین می‌روند). برخی از مدیاتورها ممکن است از چند سلول مختلف ترشح شوند. معمولاً همان اولین سلولی که با عامل خارجی برخورد می‌کند، مدیاتور را ترشح می‌کند (ماکروفاژ، ماست‌سل یا دندریتیک‌سل).

مدیاتورهای التهابی دو نوع‌اند:

- مدیاتورهای cell-derived: موادی که توسط سلول-های مختلف ترشح می‌شوند.
- مدیاتورهای plasma-derived: موادی که از پروتئین‌های پلاسمایی به وجود می‌آیند.

مدیاتورهایی که توسط سلول‌ها تولید می‌شوند، دو دسته‌اند:

- ✓ دسته اول، از قبل ساخته شده، به صورت گرانول‌های داخل سلولی ذخیره می‌شوند و هر زمان که نیاز باشد، به صورت اگزوسیتوز، از این گرانول‌ها تخلیه می‌شوند.

مدیاتورهایی که جزئی از پروتئین‌های پلاسما هستند، همان اجزای کمپلمان‌اند. همان‌طور که می‌دانید، کمپلمان یک کمپلکس پروتئینی است که عمدتاً در کبد ساخته شده و به فرم غیرفعال در گردش خون وجود دارد.

جدول زیر، مدیاتورهای مختلف را همراه با عملکردشان و این که از چه نوع سلول‌هایی ترشح می‌شوند، نشان می‌دهد:

مثال عمده این دسته، هیستامین‌هایی هستند که به صورت گرانول‌هایی داخل ماست‌سل‌ها ساخته و ذخیره می‌شوند.

✓ دسته دوم، به صورت *de novo* یا درجا داخل سلول‌ها ساخته می‌شوند. مثال‌های این دسته: پروستاگلاندین‌ها، لوکوترین‌ها و سایتوکاین‌ها

Table 3-4 Principal Mediators of Inflammation

Mediator	Source	Action
Histamine	Mast cells, basophils, platelets	Vasodilation, increased vascular permeability, endothelial activation
Prostaglandins	Mast cells, leukocytes	Vasodilation, pain, fever
Leukotrienes	Mast cells, leukocytes	Increased vascular permeability, chemotaxis, leukocyte adhesion, and activation
Cytokines (TNF, IL-1, IL-6)	Macrophages, endothelial cells, mast cells	Local: endothelial activation (expression of adhesion molecules). Systemic: fever, metabolic abnormalities, hypotension (shock)
Chemokines	Leukocytes, activated macrophages	Chemotaxis, leukocyte activation
Platelet-activating factor	Leukocytes, mast cells	Vasodilation, increased vascular permeability, leukocyte adhesion, chemotaxis, degranulation, oxidative burst
Complement	Plasma (produced in liver)	Leukocyte chemotaxis and activation, direct target killing (membrane attack complex), vasodilation (mast cell stimulation)
Kinins	Plasma (produced in liver)	Increased vascular permeability, smooth muscle contraction, vasodilation, pain

هیستامین‌ها باعث افزایش جریان خون از طریق اتساع آرتریول‌ها و افزایش نفوذپذیری ونول‌ها (ایجاد فضاهای بین اندوتلیایی در ونول‌ها) از طریق انقباض سلول‌های اندوتلیوم می‌شوند که منجر به خروج WBC‌ها از جداره رگ می‌شود.

در هر مرحله می‌توان از داروهایی بر ضد این مدیاتورها برای سرکوب التهاب استفاده کرد. داروهای آنتی‌هیستامین، در درمان واکنش‌های التهابی مانند انواع آلرژی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

جزوه ۹۴: وقتی هیستامین ترشح می‌شود، باید بر روی رسپتور خودش قرار بگیرد. شایع‌ترین این رسپتورها، نوع H1 است. پس داروهای آنتی‌هیستامینی پروسه‌های التهاب را خنثی می‌کنند. سرتونین هم عملکرد هیستامین را دارد ولی ضعیف‌تر از هیستامین است و عمدتاً در پلاکت‌ها و کمی نیز در سیستم نورواندوکرین تولید می‌شود. این سلول‌های نورواندوکرین، یک سری خصوصیات نورون‌ها را دارند و نوروترنسمیتر سروتونین آزاد می‌کنند. شایع‌ترین مکان این سلول‌ها، لوله گوارش است.

آمین‌های وازواکتیو:

اولین و مهم‌ترین مدیاتورها، آمین‌های وازواکتیو هستند که مهم‌ترین‌شان هیستامین و سروتونین است. این مواد به فرم گرانول داخل ماست‌سل‌ها ساخته و ذخیره می‌شوند و جزء اولین مدیاتورهایی هستند که در التهاب آزاد می‌شوند (غنی‌ترین منبع هیستامین، ماست‌سل‌ها هستند).

مکانیسم اثر این مدیاتورها به این صورت است که روی عروق اثر گذاشته و باعث تغییرات عروقی می‌شوند.

عوامل مختلفی باعث ترشح هیستامین از ماست‌سل‌ها می‌شوند:

- آسیب‌های فیزیکی مانند تروما، گرما و سرما
- اتصال آنتی‌بادی‌ها (عمدتاً IgE) به سطح ماست‌سل‌ها که عمدتاً در واکنش‌های آلرژیک این اتفاق می‌افتد.
- بعضی از اجزای کمپلمان مانند C3a و C5a که به آن‌ها اصطلاحاً آنافیلاتوکسین گفته می‌شود زیرا باعث شروع واکنش‌های آنافیلاکسی می‌شوند.

همچنین این لوکوترین، باعث تولید گونه‌های reactive اکسیژن (ROS) و رهایش آنزیم‌های لیزوزومال می‌شود.

جزوه ۹۴: رادیکال‌های آزاد باعث میکروب‌کشی داخل سلولی در فرایندهای فاگوسیتوز می‌شوند و آنزیم‌های لیزوزومال هم به این فرایند کمک می‌کنند. این آنزیم‌ها برای جلوگیری از آسیب سلولی، داخل گرانول‌ها هستند. لوکوترین B₄ باعث دگرانوله شدن این گرانول‌ها، ترشح آنزیم‌ها و در نهایت، فعال شدن آن‌ها می‌شود.

از انواع دیگر لوکوترین‌ها، لوکوترین C₄، D₄ و E₄ است که باعث انقباض شدید عروق می‌شوند. همچنین باعث انقباض عضلات صاف برونشیول‌ها یا برونکواسپاسم می‌شوند؛ به همین دلیل، نقش مهمی در پاتوژن بیماری‌های تنفسی از جمله آسم دارند.

همچنین باعث افزایش نفوذپذیری ونول‌ها می‌شوند. این عملکردشان (هم افزایش نفوذپذیری عروق هم برونکواسپاسم) نسبت به هیستامین، بسیار قوی‌تر است.

جزوه ۹۴: از داروهای ضد این لوکوترین‌ها برای درمان آسم استفاده می‌شود.

لیپوکسین‌ها (LXA₄ و LXB₄):

لیپوکسین‌ها هم از متابولیت‌های اسید آراشیدونیک هستند که از اثر آنزیم لیپواکسیژناز به وجود می‌آیند و برخلاف پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها، باعث سرکوب (کنترل) واکنش‌های التهابی می‌شوند و این کار را از طریق مهار کموتاکسیک نوتروفیل‌ها و همچنین مهار چسبندگی آن‌ها به سلول‌های اندوتلیال انجام می‌دهند.

جزوه ۹۴: لیپوکسین‌ها عمدتاً در پلاکت‌ها وجود دارند اما در سلول‌های دیگر هم وجودشان امکان‌پذیر است.

❑ **سؤال:** کدامیک از موارد زیر به عنوان عامل ساپرسور در التهاب است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

۱- پروستاگلاندین I₂

۲- لوکوترین E₄

۳- پروستاگلاندین E₂

۴- لیپوکسین

پاسخ: گزینه ۴

ترومبوکسان A₂ (TXA₂) عمدتاً در پلاکت‌ها بوده و باعث مهاجرت و تجمع پلاکت‌ها و انقباض عروقی می‌شود و بدین گونه در روند ترومبوز نقش دارد.

پروستاگلاندین‌ها:

پروستاگلاندین I₂ (PGI₂) (پروستاگلاندین) باعث وازودیلاتاسیون و همچنین مانع تجمع پلاکت‌ها می‌شود؛ یعنی عملکردی کاملاً متفاوت با ترومبوکسان A₂ دارد. این پروستاگلاندین توسط خود سلول‌های اندوتلیال عروق ترشح می‌شود.

پروستاگلاندین D₂ (PGD₂) عمدتاً از ماست‌سل‌ها ترشح شده و باعث وازودیلاتاسیون و همچنین افزایش نفوذپذیری ونول‌ها (و در نتیجه، ادم) می‌شود و نیز یک فاکتور کموتاکتیک برای PMN‌ها از جمله نوتروفیل‌ها محسوب می‌شود.

پروستاگلاندین PGF_{2a} باعث انقباضات عضلات صاف رحم (تسریع زایمان یا القای سقط جنین) و عضلات صاف برونشیول‌ها و آرتریول‌های کوچک می‌شود اما روی عضلات صاف عروق اثر عکس داشته و باعث وازودیلاتاسیون می‌شود.

همچنین پروستاگلاندین‌ها باعث اثرات سیستمیک التهاب مانند تب و درد می‌شوند که از مهم‌ترین آن‌ها پروستاگلاندین E₂ (PGE₂) است که در ایجاد پروسه درد، به‌خصوص در تزریقات داخل پوستی که باعث ترشح هیستامین می‌شود، دخیل است (PGE₂ هاپیرآلژژیک بوده و پوست را نسبت به محرک‌های دردناک مانند تزریق اینترادرمال غلظت‌های suboptimal هیستامین و برادی-کینین، بسیار حساس می‌کند).

لوکوترین‌ها:

دسته دیگر از متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، لوکوترین‌ها هستند و همانطور که گفته شد از تأثیر آنزیم لیپواکسیژناز بر روی اسید-آراشیدونیک به وجود می‌آیند.

جزوه ۹۴: لوکوترین‌ها توسط آنزیم‌های مختلفی ساخته شده، در جاهای مختلفی حضور داشته و نهایتاً باعث ایجاد التهاب می‌شوند.

از مهم‌ترین انواع لوکوترین‌ها، لوکوترین B₄ (LTB₄) است که یک کموکاین و فاکتور کموتاکتیک قوی برای نوتروفیل‌ها است و باعث القای چسبندگی WBC‌ها به جدار عروق می‌شود.

و به خصوص قید شد که اگر کسی risk factor یا سابقه بیماری- های قلبی- عروقی دارد، از این داروها استفاده نکند.

رایبیز: زیرا این داروها تولید پروستاگلاندین PGI_2 را که یک مهارکننده تجمع پلاکتی است، در سلول اندوتلیوم مهار می کنند ولی تولید TXA_2 که به واسطه $COX-1$ در پلاکت ها صورت می گیرد و عامل تجمع پلاکتی است، تحت تأثیر قرار نمی گیرد.

دسته سوم: مهارکننده های لیپوآکسیژناز (مهم ترین: داروی زیلوتن (Zileuton) که در درمان آسم مقاوم به درمان استفاده می شود).

دسته چهارم: کورتیکواستروئیدها که به صورت وسیع در بیماری- های التهابی مزمن مورد استفاده قرار می گیرند. این داروها باعث کاهش نسخه برداری از ژن آنزیم $COX-2$ و همچنین فسفولیپاز A_2 می شوند و از این طریق، التهاب را کاهش می دهند.

جزوه ۹۴: کورتیکواستروئیدها بر کموکاین ها و سایتوکاین ها نیز اثر دارند و هر دو مسیر سیکلواکسیژناز و لیپوآکسیژناز را مهار می کنند.

دسته پنجم: آنتاگونیست های رسپتورهای لکوترین ها

این داروها بسیار اختصاصی عمل می کنند.

مانند داروی مونته لوکاست (Montelukast) و زافیرولوکاست که در درمان آسم های پیشرفته و مقاوم به درمان استفاده می شوند.

جزوه ۹۴: آنتاگونیست های رسپتورهای لکوترین ها، جدیدترین داروهای ضد التهاب اند.

سایتوکاین ها:

از دیگر مدیاتورهای التهابی، سایتوکاین ها هستند. مهم ترین شان، TNF و اینترلوکین ۱ ($IL-1$) هستند که عمدتاً توسط ماکروفاژها و دندریتیک سل ها (یعنی اولین سلول هایی که در recognition دخالت دارند) تولید می شوند. البته TNF توسط لنفوسیت های T و ماست سل ها هم تولید می شود. همچنین $IL-1$ ، به میزان کمتر توسط برخی سلول های اپی تلیال نیز تولید می شود.

جزوه ۹۴: این سایتوکاین ها در تمامی مراحل التهاب تأثیر گذارند؛ بدین معنی که موجب فراخوانی، چسبندگی و در نهایت، مهاجرت لوکوسیت ها می شوند.

داروهای ضدالتهاب مهارکننده تولید پروستاگلاندین ها و لکوترین ها:

دسته اول: داروهای NSAID (داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی که سیکلواکسیژنازها را مهار می کنند)

این دسته از داروها می توانند به صورت غیر اختصاصی، هم آنزیم $COX-1$ و هم آنزیم $COX-2$ را مهار کنند و از این طریق، علائم ناشی از التهاب مانند درد و تب را کاهش دهند.

از مهم ترین داروهای گروه NSAID ها: آسپرین، ایبوپروفن، ناپروکسن و دیکلوفناک

عارضه جانبی مهم این داروها، زخم پپتیک و خونریزی های گوارشی است. گفتیم که این داروها به صورت غیر اختصاصی هر دو نوع آنزیم COX را مهار می کنند و باعث می شوند حتی پروستاگلاندین هایی که برای حفاظت مخاط معده اند هم مهار شوند. بنابراین دسته دومی از این داروها تولید شدند که به صورت اختصاصی فقط آنزیم $COX-2$ را مهار کرده و اصطلاحاً به آن ها مهارکننده های انتخابی $COX-2$ گفته می شود.

جزوه ۹۴: اثر آسپرین همیشگی و برگشتناپذیر بوده ولی بقیه داروهای گفته شده، اثر موقت دارند.

☑ **سؤال:** داروی آسپرین با مهار کدام آنزیم زیر در جریان التهاب اثر خود را اعمال می کند؟

۱- لیپوآکسیژناز

۲- سیکلواکسیژناز

۳- فسفوکیناز

۴- فسفولیپاز

پاسخ: گزینه ۲

دسته دوم: داروهای Selective $COX-2$ inhibitor

این داروها ۲۰۰ تا ۳۰۰ برابر، پتانسیل بالاتری در بلاک $COX-2$ دارند. مثال: داروی سلکوکسیب (Celecoxib)

این داروها دیگر عارضه جانبی داروهای دسته اول را ندارند و برای مدت کوتاهی به صورت وسیع مورد استفاده قرار گرفتند اما عارضه بد دیگری (با علت ناشناخته) دارند و آن، افزایش ریسک حوادث عروق قلبی و مغزی است؛ بنابراین استفاده از این داروها محدود شد

مکانیسم اثر:

✓ باعث فعال شدن لوکوسیت‌ها و سلول‌های دیگر دخیل در التهاب می‌شوند.

✓ باعث فعال شدن سلول‌های اندوتلیال و بیان شدن مولکول‌های چسبندگی در سطح‌شان می‌شوند و از این طریق، مهاجرت سلول‌ها از خلال سلول‌های اندوتلیال را تسهیل می‌کنند.

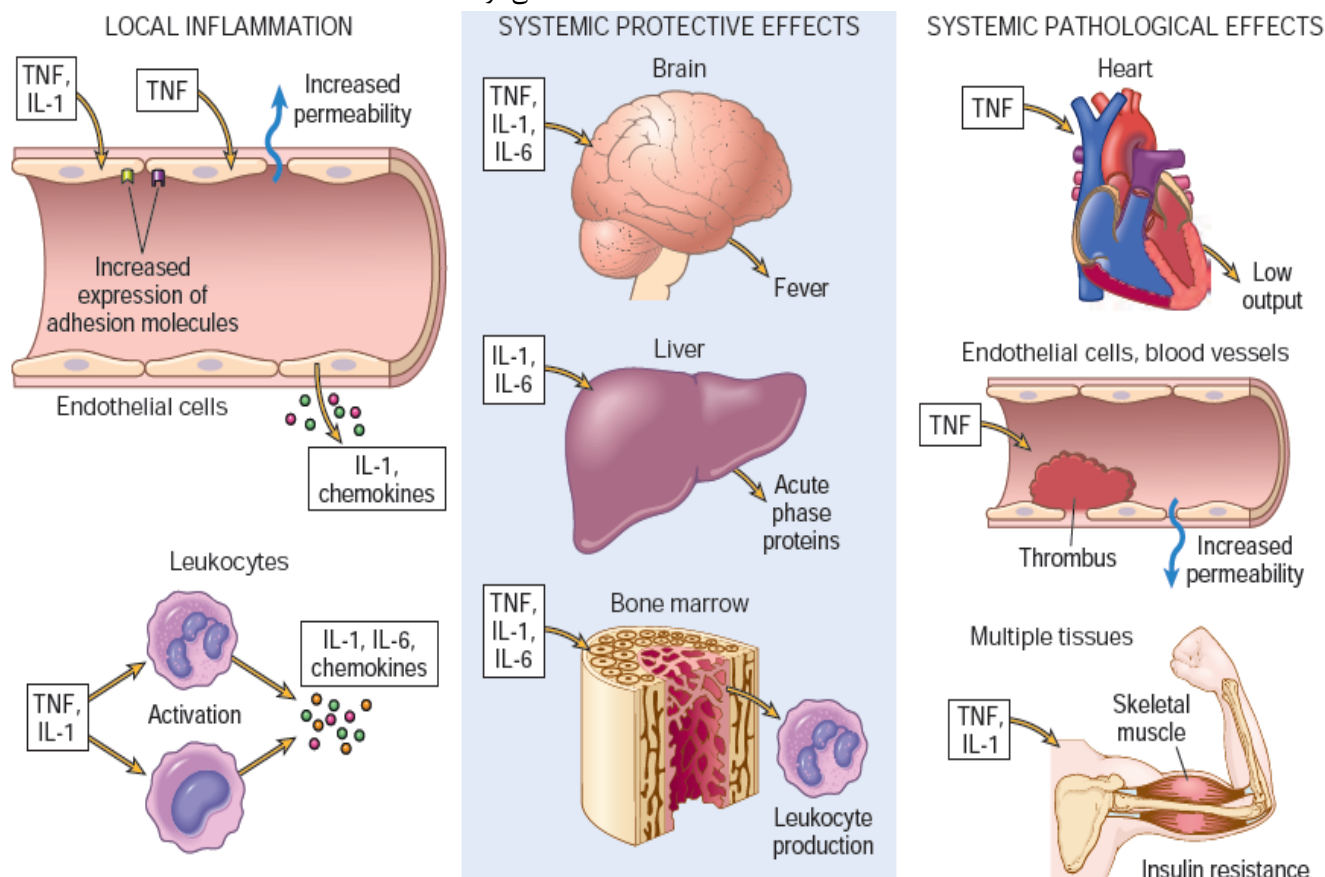
✓ با فعال کردن لوکوسیت‌ها و سایر سلول‌ها و نیز ترشح سایر مدیاتورها، موجب پیشبرد پروسه التهاب می‌گردند.

✓ باعث القای واکنش‌های سیستمیک ناشی از التهاب حاد، شامل تب، خستگی، کسالت (malaise) و کاشکسی (cachexia) می‌شوند.

جزوه ۹۴: کاشکسی: لاغری مفرط همراه با تحلیل عضلات که در التهابات خیلی مزمن و کانسرها دیده می‌شود.

✓ سبب اثرگذاری روی کبد و تولید پروتئین‌های فاز حاد مثل فیبرینوژن و CRP می‌شوند.

✓ با اثر بر مغز استخوان، موجب افزایش تولید لوکوسیت‌ها می‌شوند.



اثرات حفاظتی سیستماتیک:

TNF, IL-1 و IL-6 بر روی هیپوتالاموس (مرکز تنظیم درجه حرارت بدن) اثر گذاشته و باعث پدیده تب می‌شوند.

IL-1 و IL-6 روی کبد اثر گذاشته و باعث تولید پروتئین‌های فاز حاد می‌شوند که یکی از مهم‌ترین آن‌ها، پروتئین CRP است (و فیبرینوژن).

اثرات سایتوکاین‌های مختلف را در شکل بالا می‌بینید.

اثرات مربوط به التهاب موضعی:

TNF و IL-1 باعث افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی روی سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. همچنین باعث فعال شدن سایر لوکوسیت‌ها می‌شوند تا سایتوکاین‌ها و اینترلوکین‌های دیگری را ترشح کنند.

جزوه ۹۴: مدیاتورهای دسته پروتئین‌های پلاسما، پنج دسته‌اند: سیستم کمپلمان، سیستم PAF، سیستم انعقادی، کینین‌ها و نوروپپتیدها

سیستم کمپلمان:

یکی دیگر از مدیاتورهایی که در التهاب دخیل است، سیستم کمپلمان است. سیستم کمپلمان یک کمپلکس پروتئینی است که عمدتاً توسط کبد ساخته می‌شود و نقش مهمی در ایمنی میزبان و پروسه التهاب دارد. اجزای کمپلمان به فرم غیر فعال (محلول) در پلاسما حضور دارند و به صورت قراردادی از C1 تا C9 نام‌گذاری می‌شوند. به دنبال پروتئولیز، اجزای کمپلمان فعال می‌شوند و باعث به راه افتادن آبشاری از وقایع آنزیمی به صورت پشت سر هم خواهند شد. اجزای کمپلمان سبب افزایش نفوذپذیری عروق، کموتاکسی و آپسونیزاسیون (پوشاندن روی میکروب برای شناسایی راحت‌تر آن) می‌شوند.

مهم‌ترین مرحله در فعال شدن کمپلمان، فعال شدن جزء C3 و شکسته شدن آن به C3a و C3b توسط آنزیم C3 convertase است. این فرایند از طریق ۳ مسیر انجام می‌شود.

مسیرهای فعال شدن پروتئین‌های کمپلمان:

- مسیر کلاسیک (مهم‌ترین مسیر): در اثر اتصال جزء C1 کمپلمان به کمپلکس آنتی‌بادی (IgM و IgG) و آنتی‌ژن
- مسیر فرعی (alternative): در این مسیر، مولکول‌های سطح میکروب (مانند اندوتوکسین‌ها یا پلی‌ساکاریدها) خودشان باعث فعال شدن کمپلمان می‌شوند (در اینجا نیازی به هیچ‌گونه آنتی‌بادی نیست).
- مسیر لکتین: در این مسیر، مولکولی به نام MBL (Mannose binding lectin) مستقیماً به کربوهیدرات (مانوز) سطح میکروب اتصال می‌یابد و باعث فعال شدن جزء C2 و C4 کمپلمان می‌شود.

نهایتاً هر سه مسیر، باعث فعال شدن آنزیم C3 convertase می‌شوند که C3 را به C3a و C3b تبدیل می‌کند. C3b می‌تواند روی سطح میکروب‌ها قرار گرفته و باعث شناسایی آن‌ها توسط سلول‌های فاگوسیت شود. از طرف دیگر C3a روی سطح لوکوسیت‌ها قرار می‌گیرد و باعث opsonization و فعال شدن آن‌ها می‌شود. نهایتاً به علت فعال شدن آبشاری از فعالیت‌های

TNF، IL-1 و IL-6 می‌توانند روی مغز استخوان اثر گذاشته و باعث تحریک تولید لوکوسیت‌ها در مغز استخوان شوند.

اثرات مخرب و جانبی سایتوکاین‌ها:

TNF می‌تواند روی قلب اثر گذاشته و برون‌ده قلبی را کاهش دهد. TNF می‌تواند باعث تشکیل لخته در داخل عروق و در نتیجه، ایسکمی شود.

TNF و IL-1 می‌توانند باعث مقاومت به انسولین در عضلات بدن شوند (ایجاد حالتی شبیه دیابت).

دسته دیگری از داروها که برای درمان التهاب استفاده می‌شوند، آنتاگونیست‌های TNF و IL-1 هستند که عمدتاً در درمان بیماری‌های التهابی مزمن و شدید (مانند آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و برخی انواع IBD) تجویز می‌شوند.

جزوه ۹۴: پسوریازیس نوعی بیماری خودایمنی است که باعث ایجاد پلاک‌های قرمز روی پوست می‌شود.

از این دسته، می‌توانیم به داروهایی مثل اتانرسپت (Etanercept) و اینفلیکسیماب (Infliximab) اشاره کنیم.

جزوه ۹۴: استفاده از این داروها در صورتی است که فرد به درمان‌های اولیه پاسخ ندهد. این داروها فرد را مستعد ابتلا به عفونت‌های ثانویه، به‌خصوص عفونت‌های مایکوباکتریومی می‌کنند. زیرا این باکتری باعث عفونت‌های داخل سلولی می‌شود.

مبحث کموکاین‌ها توسط استاد تدریس نشدند. در صورت علاقه به مطالعه، به صفحات ۷ و ۸ جلسه ششم جزوه ۹۴ مراجعه کنید.

یادآوری: گفتیم که مدیاتورهای التهابی دو نوع‌اند: مدیاتورهای cell-derived و plasma-derived. هر چه مدیاتور تا به حال گفتیم، به دسته اول تعلق داشتند.

حال می‌خواهیم مدیاتورهایی را معرفی کنیم که جزئی از پروتئین‌های پلاسما هستند؛ یعنی اجزای کمپلمان.

همراه با C3a در پروسه‌های التهابی نقش دارند و به آن‌ها آنافیلاتوکسین گفته می‌شود. آنافیلاتوکسین‌ها باعث واکنش التهابی بسیار شدید می‌شوند؛ مثلاً می‌توانند باعث فراخوانی و فعال شدن انواع لوکوسیت‌ها شده و نهایتاً موجب افزایش فاگوسیتوز و از بین بردن میکروب‌ها شوند.

همان‌طور که گفتیم، C3b آبشار کمپلمان را ادامه می‌دهد و موجب شکسته شدن C5 به دو جزء C5a و C5b می‌شود. جزء C5b مسیر کمپلمان را به آخر می‌رساند و به کمک پروتئین‌های C6-9، ساختاری به نام MAC ایجاد می‌کند. این ساختار با قرارگیری در غشای پاتوژن، باعث سوراخ‌سوراخ شدن و از بین رفتن آن می‌شود.

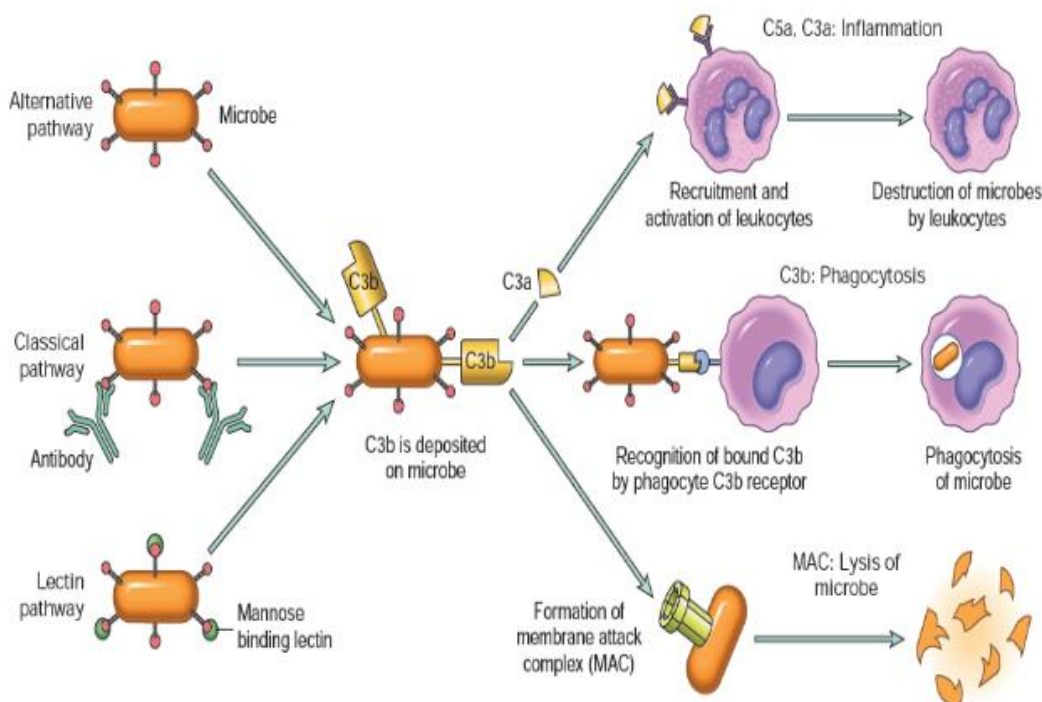
پروتئولیتیک، کمپلکسی به نام MAC (membrane attack complex) تشکیل می‌شود که از جزء C6 تا C9 کمپلمان تشکیل شده است. این کمپلکس بر سطح میکروب چسبیده و باعث ایجاد منافذی در آن و نهایتاً باعث تخریب و از بین رفتن می‌شود.

جزوه ۹۴: وظایف پروتئین C3:

عمل opsonization را انجام می‌دهد؛ یعنی روی میکروارگانیسم‌ها را پوشانده و به عنوان آپسون عمل می‌کند و در نتیجه، میکروارگانیسم خیلی راحت‌تر توسط سلول‌های فاگوسیت شناسایی می‌شود.

C3b با ادامه آبشار کمپلمان و ایجاد C5 convertase، باعث شکسته شدن C5 به C5a و C5b می‌شود. جزء کوچکتر (C5a)

EFFECTOR FUNCTIONS



کنترل سیستم کمپلمان:

جزوه ۹۴: آنژیوادم: نوعی واکنش افزایش حساسیت منجر به ایجاد این حالت می‌شود، فرد یک ادم مرتعش در قسمت‌های مختلف بدن خود پیدا می‌کند و ممکن است کهیرهای پوستی داشته باشد و از همه خطرناک‌تر، ممکن است ادم راه‌های هوایی نیز داشته باشد.

فعالیت سیستم کمپلمان توسط انواعی از پروتئین‌های تنظیمی کنترل می‌شود. از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به مهارکننده‌های زیر اشاره کرد:

○ DAF (Decay accelerating factor): مهار آنزیم C3 convertase

○ C1 inhibitor: کمبود ارثی آن سبب بیماری آنژیوادم ارثی می‌شود.

○ CD59: مانع تشکیل کمپلکس MAC می‌شود.

جزوه ۹۴: لزوماً همه مدیاتورها التهابی نیستند، برخی از آن‌ها ضد التهابی‌اند؛ مثل IL-10 (مهار فاگوسیتوز) و $TGF-\beta$ (تحریک فیبروبلاست‌ها برای تشکیل فیبروز و اسکار و مهار التهاب)

✓ **سؤال:** تمام گزینه‌های زیر در مورد واسطه‌های شیمیایی آماس درست است؛ به جز:

- (۱) تمام این واسطه‌ها، اثر خود را با چسبیدن به گیرنده‌های ویژه اعمال می‌کنند.
 - (۲) ممکن است روی یک یا چند هدف اثر کنند.
 - (۳) بیشتر آن‌ها می‌توانند اثر مخرب نیز داشته باشند.
 - (۴) ممکن است سبب رها سازی واسطه‌های شیمیایی ثانویه‌ای شوند که اثری مخالف واسطه اولیه داشته باشد.
- پاسخ: گزینه ۴

✓ **سؤال:** کدام زوج عبارت زیر در مورد واسطه‌های شیمیایی آماس و عملکرد آنها صادق است؟

- (۱) گشادی عروق توسط پروستاگلاندین‌ها
 - (۲) ایجاد درد توسط کمپلمان فعال C3 و C5
 - (۳) ایجاد تب توسط لکوترین
 - (۴) عمل کموتاکسی توسط سروتونین
- پاسخ: گزینه ۱

✓ **سؤال:** کدامیک از متابولیت‌های زیر بر اثر متابولیسم اسیدآراشیدونیک از مسیر سیکلواکسیژناز ایجاد می‌شود؟

- (۱) لیپوکسین (۲) لکوترین (۳) اینترلوکین (۴) پروستاگلاندین
- پاسخ: گزینه ۴

✓ **سؤال:** در خصوص واسطه‌های شیمیایی التهاب و نتیجه فعالیت آن‌ها کدامیک از عبارات زیر درست است؟

- (۱) لکوترین B₄: عامل کموتاکسی
- (۲) کمپلمان فعال C3 و C4: ایجاد تب
- (۳) اینترلوکین ۱: ایجاد درد
- (۴) سروتونین: گشادی عروق

پاسخ: گزینه ۱ و ۴

✓ **سؤال:** در بیمار با کاهش ناگهانی سطح هوشیاری، انسداد سرخرگ میانی مغزی مشاهده می‌شود. کدامیک برای جلوگیری از افزایش آسیب ناشی از نرسیدن خون (ایسکمی) مؤثر است؟

- (۱) ترومبوکسان A₂ (۲) NO (۳) برادی‌کینین (۴) لکوترین E₄

پاسخ: گزینه ۲

✓ **سؤال:** کدامیک از زوج عبارت‌های زیر در ارتباط با متابولیسم آراشیدونیک‌اسید صحیح است؟

- (۱) لکوترین B₄: تسریع در چسبندگی لوکوسیت به جدار رگ
- (۲) ترومبوکسان A₂: مهار کموتاکسی
- (۳) لکوترین C₄: افزایش نفوذپذیری
- (۴) پروستاگلین: انقباض عروق

پاسخ: گزینه ۳

✓ **سؤال:** نقش ضد التهابی آسپرین و ایندومایسین وابسته به کدامیک مکانیسم‌های زیر است؟

- (۱) مهار ماست‌سل‌ها در تولید آمین‌های مؤثر بر عروق
- (۲) مهار تولید لکوترین‌ها از ماکروفاژها
- (۳) مهار مسیر سیکلواکسیژناز در متابولیسم اسیدآراشیدونیک
- (۴) مهار تولید PAF و INT-1 و اتساع عروقی

پاسخ: گزینه ۳

مبحث سیستم PAF، سیستم انعقادی، کینین‌ها و نوروپپتیدها توسط استاد تدریس نشدند. در صورت علاقه به مطالعه، به صفحات ۹ و ۱۰ جلسه ششم جزوه ۹۴ مراجعه کنید.

پاتولوژی عمومی



جلسه هفتم: التهاب حاد و ترمیم (۳)

مدرس: دکتر رحیمی

نویسندگان: علی باغشاهی، کیانا اورنگی

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

- تماس طولانی مدت با یک عامل توکسیک: این عامل می تواند اندوتوکسین یا اگزوتوکسین باشد. مثال عامل اگزوزن: بیماری شغلی سلیکوزیس در ریه در اثر استنشاق طولانی مدت غبارهای سیلیس مثال عامل اندوزن: تماس طولانی مدت با بلورهای کریستال (پلاک های کلسترولی) در افراد مبتلا به هایپرکلسترولمی یا هایپرلیپیدی که باعث آرتریواسکلروز می شود.

رابینز: اشکال خفیف التهاب مزمن ممکن است در پاتوژنز برخی بیماری ها نقش داشته باشند که به طور معمول جزء اختلالات التهابی به حساب نمی آیند. این بیماری ها شامل اختلالات نورودژنراتیوی مثل بیماری آلزایمر، آترواسکلروز، سندرم متابولیک و دیابت تیپ ۲ وابسته به آن و نیز برخی از انواع سرطان ها است که در آن ها واکنش های التهابی به پیشرفت تومور کمک می کنند.

سلول های دخیل در التهاب مزمن:

جزوه ۹۴: در التهاب های حاد، عموماً نوتروفیل ها (از دسته لوکوسیت های چند هسته ای یا PMN) دخیل اند اما در التهاب مزمن، عمده سلول های درگیر، سلول های تک هسته ای اند. مهم ترین سلول های تک هسته ای: ماکروفاژ، لنفوسیت و پلاسماسل سلول های دخیل در التهاب مزمن: ماکروفاژها، لنفوسیت ها، ائوزینوفیل ها، ماست سل ها و نوتروفیل ها

ماکروفاژها

مهم ترین سلولی که در التهاب مزمن نقش دارد، ماکروفاژ است. ماکروفاژهای بافتی از مونوسیت های موجود در گردش خون منشأ می گیرند. مونوسیت های موجود در گردش خون، نیمه عمری کوتاه در حدود یک روز دارند اما وقتی به ماکروفاژ تبدیل می شوند، می توانند ماه ها تا سال ها در بافت زنده بمانند. عواملی خروج مونوسیت ها از رگ و تبدیل به ماکروفاژ بافتی: سایتوکاین ها و مولکول های چسبندگی (مشابه همان مولکول هایی که باعث خروج سلول های PMN از رگ در التهاب حاد می شوند).

جزوه ۹۴: پس از رخ دادن علت اولیه التهاب، بدون توجه به نوع آن، در تمام پاسخ های بدنمان، ابتدا عروق متسع شده و نفوذپذیری آن ها افزایش می یابد. همچنین لوکوسیت ها به سمت محل التهاب مهاجرت می کنند و شروع به آزادسازی مواد شیمیایی موسوم به سایتوکاین ها می کنند که در جلسات گذشته مفصل بحث شد. حال التهاب مزمن را دقیقتر بررسی خواهیم کرد.

التهاب مزمن: التهاب طولانی مدت که می تواند هفته ها تا ماه ها طول بکشد و از علائم آن، ایجاد آسیب بافتی و به دنبال آن پدیده ترمیم (repair) است (نسبت به التهاب حاد، علائم خفیف تر و کمتر است).

جزوه ۹۴: در التهاب مزمن علائم بالینی التهاب حاد (قرمزی، گرمی و تورم) دیده نمی شود؛ اما آسیب و اختلال عملکرد ارگان را شاهدیم.

چگونه یک التهاب مزمن می شود؟

- اگر عامل آزارسان در التهاب حاد برطرف نشود یا در فرایند طبیعی التیام مداخله ایجاد شود، التهاب مزمن می تواند به صورت عارضه ای از التهاب حاد ایجاد شود (التهاب مزمن به دنبال یک التهاب حاد).
- یا این که ممکن است التهاب از ابتدا مزمن باشد (با شروع آهسته و بدون تظاهرات بالینی که در التهاب حاد وجود داشت). مثلاً در بعضی اشکال آسیب، مانند واکنش های ایمنولوژیک و برخی عفونت های ویروسی، اساساً در همان ابتدا التهاب مزمن برانگیخته می شود.

علل التهاب مزمن:

- عفونت پایدار مثل عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (عامل سل) یا تریپانوما پالیدوم (عامل سفلیس)
- بیماری های التهابی با واسطه ایمنی (بیماری های ازدیاد حساسیت) مثل بیماری های خودایمنی (از جمله لوپوس، آرتریت روماتوئید و IBD) و آلرژیک

رابینز: بیماری های با واسطه ایمنی ممکن است نمای ریخت شناسی التهاب حاد و مزمن را بصورت همزمان نشان دهند؛ زیرا با حملات مکرر التهاب مشخص می شوند. از آن جا که آنتی ژن مسئول، معمولاً قابل حذف نیست، این بیماری ها مزمن و علاج ناپذیر می گردند.

مسیر فرعی یا *alternative (M2)*: در این مسیر، عواملی مانند IL-4 و IL-13 توسط لنفوسیت T ترشح و باعث فعال شدن ماکروفاژها می‌شوند. نتیجه فعال شدن ماکروفاژها از این مسیر، اثرات ضد التهابی (در اثر ترشح IL-10 و TGF- β) و ترمیم (در اثر فاکتورهای رشد و TGF- β) است.

پس ماکروفاژهای فعال شده در دو مسیر، عملکرد کاملاً متفاوتی دارند. زمانی که مسیر کلاسیک فعال می‌شود، مسیر *alternative* مسدود شده و برعکس.

جزوه ۹۴: کار مهم TGF- β ، فعال کردن فیبروبلاست‌هاست که در نهایت، فیبروزه شدن بافت را خواهیم داشت.

رایبنا: در پاسخ به اکثر عوامل آسیب‌رسان، ماکروفاژها ابتدا از مسیر کلاسیک فعال می‌شوند تا عوامل مهاجم را از بین ببرند و سپس فعالسازی از مسیر آلترناتیو انجام می‌گیرد تا ترمیم بافتی آغاز شود.

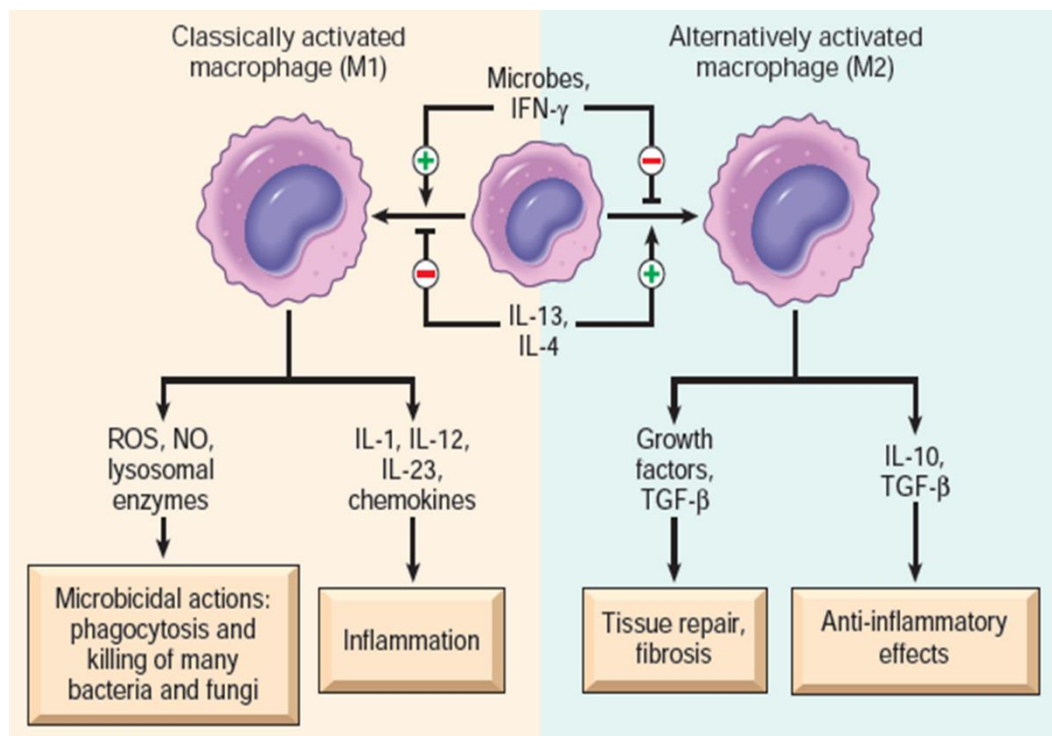
اینترفرون گاما می‌تواند سبب به هم پیوستن ماکروفاژها و تبدیل‌شان به سلول‌های چند هسته‌ای *giant cell* شود.

ماکروفاژها بر اساس محل قرارگیری، اسم‌های مختلفی دارند اما عملکردشان مشابه است؛ برای مثال:

- ✓ ماکروفاژهای کبد: سلول‌های کوپفر
- ✓ ماکروفاژهای طحال و گره‌های لنفاوی: Sinus histiocyte
- ✓ ماکروفاژهای سیستم عصبی مرکزی: میکروگلیا
- ✓ ماکروفاژهای ریه: ماکروفاژهای آلوئولار

ماکروفاژها از دو مسیر *alternative* و *classic* فعال می‌شوند.

مسیر کلاسیک (*M1*): در این مسیر، محصولات میکروبی مثل اندوتوکسین یا لیپوپلی‌ساکارید میکروب و نیز سایتوکاین‌هایی مثل اینترفرون گاما (مترشح از لنفوسیت‌های T)، باعث فعال شدن ماکروفاژها می‌شوند. ماکروفاژهای فعال‌شده باعث تولید گونه‌های راکتیو اکسیژن (ROS)، NO و آنزیم‌های لیزوزومال می‌شوند تا عامل آزاررسان را از بین ببرند. همچنین، این ماکروفاژها سایتوکاین‌های دیگری مثل IL-1, IL-12, IL-23 و کموکاین‌ها را ترشح می‌کنند که این مواد نیز باعث ایجاد پروسه التهاب می‌شوند.



لنفوسیت‌ها

دسته دیگر سلول‌ها که در التهاب مزمن نقش دارند، لنفوسیت‌ها هستند. برای مثال، لنفوسیت‌ها در التهاب گرانولوماتوز (نوعی التهاب مزمن)، التهاب را به سمت شدید و پایدار شدن سوق می‌دهند.

سایتوکاین‌هایی مثل IL-1 و TNF که از ماکروفاژهای فعال شده ترشح می‌شوند، باعث فراخوانی لنفوسیت‌ها به محل آسیب و در نتیجه، پایدار شدن پاسخ التهابی می‌شوند.

ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها با هم ارتباط نزدیکی دارند و می‌توانند یکدیگر را فعال کنند.

مهم‌ترین لنفوسیت‌هایی که در التهاب نقش دارند، لنفوسیت‌های CD4+ یا T helper هستند.

جزوه ۹۴: در صورت وجود هر محرک ایمنی اختصاصی (مثل عفونت) و یا یک التهاب بدون واسطه ایمنی (مثل نکروز ایسکمیک یا تروما)، لنفوسیت‌ها به حرکت واداشته می‌شوند. لنفوسیت‌های B و T هر دو به مناطق التهابی مهاجرت می‌کنند و سایر لوکوسیت‌ها را فرا می‌خوانند. در بافت، B cell ها ممکن است به پلاسماسل تبدیل شده و آنتی‌بادی ترشح کنند. لنفوسیت‌های CD4+ نیز پس از فعال شدن، سایتوکاین‌های مختلفی ترشح می‌کنند.

Th1: اینترفرون گاما ترشح می‌کند که مهم‌ترین مدیاتور فعال شدن ماکروفاژها در مسیر کلاسیک است.

Th2: IL-4, IL-5 و IL-13 ترشح می‌کند که باعث فراخوانی ائوزینوفیل‌ها (در عفونت‌های انگلی و واکنش‌های آلرژیک) و فعال شدن ماکروفاژها در مسیر alternative می‌شود.

Th17: IL-17 ترشح می‌کند که باعث ترشح کموکاین‌هایی می‌شود که سبب فراخوانی PMN ها از جمله نوتروفیل‌ها و نیز مونوسیت‌ها به محل آسیب می‌شوند.

بنابراین Th1 و Th17 باعث دفاع در برابر انواع عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و انواع بیماری‌های خودایمنی می‌شوند؛ در حالی که Th2 باعث دفاع در برابر عفونت‌های انگلی کرمی و التهاب‌های ناشی از واکنش‌های آلرژیک می‌شود.

جزوه ۹۴: گفتیم نوتروفیل‌ها در التهاب مزمن نقشی ندارند ولی جلوتر می‌بینیم که گاهی نوتروفیل‌ها هم در التهاب مزمن دخالت دارند. علاوه بر T cell ها، B cell ها نیز در التهاب نقش دارند.

ارگان‌های لنفاوی ثالثیه:

گاهی در بافت‌هایی که التهاب طولانی دارند، تجمع سلول‌های تک-هسته‌ای (رابینز: تجمع لنفوسیت‌ها) نمای ظاهری یک بافت لنفاوی نرمال را به بافت آسیب‌دیده می‌دهد (یعنی بافت آسیب‌دیده شبیه یک بافت لنفاوی می‌شود) که اصطلاحاً به آن ارگان لنفاوی ثالثیه می‌گویند. یعنی تشکیل یک فولیکول لنفاوی را شاهد هستیم که حتی ممکن است مرکز زایای کاملاً مشخصی داشته باشد.

مثال:

ممکن است در مفصل افراد مبتلا به روماتوئید آرتریت، فولیکول لنفاوی مشاهده کنیم.

تیروئید هاشیماتو یک بیماری خودایمنی شایع‌تر در زنان است. بافت تیروئید مبتلایان در زیر میکروسکوپ، ارتشاح (infiltration) شدید تک‌هسته‌ای نشان می‌دهد.

در معده کسانی که به صورت مزمن عفونت دارند، ممکن است چیزی شبیه فولیکول‌های لنفاوی ببینیم.

ائوزینوفیل‌ها

دسته دیگر از سلول‌ها که در التهاب مزمن نقش دارند، ائوزینوفیل‌ها هستند. در واکنش‌های ایمنی که توسط آنتی بادی IgE انجام می‌شوند و همچنین در عفونت‌های انگلی، ائوزینوفیل‌ها دخیل‌اند. ائوزینوفیل‌ها دارای یک پروتئین کاتیونی به اسم MBP (major basic protein) هستند که برای انگل‌ها بسیار سمی است و خود می‌تواند باعث نکروز و لیز سلول‌های اپی‌تلیال در آلرژی‌ها شود.

جزوه ۹۴: کموتاکسی ائوزینوفیل‌ها به واسطه یک سری کموکاین‌ها که مهم‌ترین‌شان ائوتاکسین است، صورت می‌گیرد.

ماست سل‌ها

دسته بعدی سلول‌ها، ماست سل‌ها هستند که به صورت گسترده در بافت‌های همبند توزیع شده‌اند. این سلول‌ها در التهاب حاد، هیستامین ترشح می‌کنند؛ پس هم در التهاب حاد و هم در التهاب

داشته باشد و نیز یک رینگ از لنفوسیت‌ها اطراف گرانولوم را احاطه می‌کند.

جزوه ۹۴: دلیل تشکیل گرانولوم: در مواردی مثل سل که عامل میکروبیال از بین نمی‌رود (بدن نمی‌تواند آن را از بین ببرد)، بدن با گرانولوم آن عامل را محبوس می‌کند تا از گسترش آن جلوگیری کند. در گرانولوم‌ها، ممکن است ماکروفاژها خصوصیات سلول‌های اپی‌تلیال را بگیرند (هسته بزرگتر و سیتوپلاسم پیدا کنند) و تبدیل به Epithelioid Histocyte شوند.

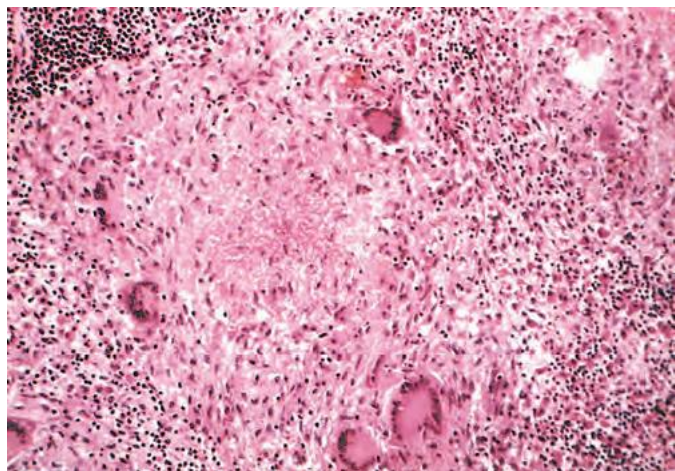
شایع‌ترین جایی که عفونت گرانولوماتوز میبینیم، TB (سل) است.

❑ **سؤال:** منشأ سلول‌های giant در واکنش آماسی گرانولوماتوز، کدامیک از سلول‌های زیر است؟

- ۱- سلول‌های اندوتلیوم رگ
- ۲- ماکروفاژ
- ۳- فیبروبلاست
- ۴- سلول‌های اپی‌تلیالی

پاسخ: گزینه ۲

در شکل زیر، یک تصویر هیستولوژیک با رنگ آمیزی H&E از یک گرانولوم دیده می‌شود که به علت باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد شده است. در مرکز این ضایعه، نکروز پنی‌ری را می‌بینیم. در اطراف آن، سلول‌های بزرگ با سیتوپلاسم فراوان و حاوی چندین هسته دیده می‌شوند که همان multinucleate giant cell صورت پراکنده می‌بینیم و در اطراف هم یک رینگ از ارتشاح لنفوسیت‌ها دیده می‌شود.



مزمّن شرکت دارند. ماست‌سل‌ها رسپتورهای (FcεRI) برای اتصال به قسمت Fc در آنتی‌بادی IgE دارند؛ پس در واکنش‌های آلرژیک دخیل‌اند. این سلول‌ها در واکنش‌های ازدیاد حساسیت فوری (سریع)، آنتی‌بادی IgE به رسپتور Fc سلول متصل شده، ماست‌سل تحریک شده و به دنبال آن، باعث آزادسازی مقادیر زیادی از هیستامین‌ها و پروستاگلاندین‌های مختلف می‌شود.

جزوه ۹۴: ماست‌سل‌ها دو نقش دارند:

شناسایی آنتی‌ژن و آزاد کردن انواع مدیاتورهای در اثر دگرانوله شدن

رایب‌نر: ماست‌سل‌ها با آزادسازی موادی از قبیل هیستامین و متابولیت‌های اسیدآراشیدونیک منجر به تغییرات عروقی زودرس و التهاب حاد می‌شوند. همچنین ماست‌سل‌ها، سایتوکاین‌هایی مانند TNF و کموکاین‌ها را آزاد کرده و در انواع عفونت‌ها نقش دارند.

نوتروفیل‌ها

اگرچه نوتروفیل‌ها عمدتاً در التهاب حاد وجود دارند، اما در یک سری اشکال التهاب مزمن هم ممکن است دیده شوند. علت این امر، پایداری میکروب یا عامل آزاررسان و ترشح مدیاتورهای مختلف از ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T است که این چنین ضایعات التهابی، اصطلاحاً Acute on Chronic نام داشته و نمونه مهم بالینی آن، استئومیلیت (التهاب و نکروز شدید استخوان در افراد heavy smoker) است.

التهاب گرانولوماتوز:

این التهاب نوعی متفاوت از التهاب مزمن، به صورت تجمع سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای (ماکروفاژها (عمدتاً) و لنفوسیت‌های T) در قالب گرانولوم، گاهی همراه با نکروز مرکزی است. هدف از ایجاد گرانولوم، محدود کردن عامل آزاررسانی است که تخریب و از بین بردن آن مشکل است. از نظر هیستولوژی، گرانولوم از ماکروفاژهای تغییر شکل یافته‌ای تشکیل شده است که به سلول‌های اپی‌تلیال شبیه شده‌اند و اصطلاحاً اپیتلوئید هیستوسیت نامیده می‌شوند. این گرانولوم‌ها همچنین از multinucleate giant cell تشکیل شده‌اند که سلول‌های بزرگ با سیتوپلاسم فراوان و چندین هسته هستند و از فیوز شدن چند اپیتلوئید هیستوسیت به هم تشکیل شده‌اند. ممکن است در مرکز این گرانولوم، مقداری نکروز وجود

انواع مختلفی از گرانولوم‌ها وجود دارند:

✓ گرانولوم جسم خارجی: به علت ورود یک جسم خارجی خنثی (inert) به بدن اتفاق می‌افتد. این اجسام خارجی به اندازه‌ای بزرگ‌اند که از فاگوسیتوز شدن توسط ماکروفاژ جلوگیری کنند و پاسخ التهابی یا ایمنی خاصی را تحریک نکنند. در این حالت سیستم ایمنی با واسطه T cell ها فعال نمی‌شود؛ در نتیجه بدن فقط توسط ایجاد گرانولوم متشکل از اپیتلیوئیدها یا giant cell ها آن عامل خارجی را محدود می‌کند و معمولاً در وسط گرانولوم، آن جسم خارجی دیده می‌شود؛ خصوصاً اگر با نور پلاریزه آن را مشاهده کنیم، انکسار در آن رخ می‌دهد.

جزوه ۹۴: این اجسام، فاگوسیت‌ها را تحریک کرده (ولی به علتی بزرگی بلعیده نمی‌شوند) اما آن قدر قوی نیستند که T cell ها را فعال کنند. جسم خارجی وسط گرانولوم دیده می‌شود و ممکن است مربوط به خود بدن باشد؛ مثل کریستال‌های اسید اوریک که به صورت اندوژن در بیماری نقرس وجود دارند.

✓ گرانولوم ایمنی: به علت ورود یک عامل آزارسان به بدن که توانایی تحریک سیستم ایمنی با واسطه T cell ها را دارد ولی سیستم ایمنی، با این که تحریک شده، نمی‌تواند آن عامل آزارسان (میکروب پایدار یا آنتی‌ژن خودی) را از بین ببرد و در نتیجه بدن گرانولوم تشکیل می‌دهد تا عامل آزارسان را محصور کند. در این حالت، ماکروفاژها، T cell ها را برای ساخت سیتوکاین‌هایی مثل IL-2 و اینترفرون گاما فعال می‌کنند. IL-2 سایر T cell ها را فعال کرده و در نتیجه، پاسخ ایمنی تداوم می‌یابد. اینترفرون گاما هم باعث فعال‌سازی ماکروفاژها می‌شود.

جدول زیر، علل بیماری گرانولوماتوز را نشان می‌دهد. علل این بیماری می‌تواند هم عفونی و هم غیرعفونی باشد. از مهم‌ترین علل عفونی که باعث تشکیل گرانولوم در بدن می‌شود، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است. در بیماری سل، گرانولومی تشکیل می‌شود که در مرکز آن یک نکروز پنیری شکل (caseous) وجود دارد. از علل عفونی دیگر که باعث تشکیل گرانولوم می‌شود، مایکوباکتریوم لپره (عامل جذام) است. همین‌طور بیماری‌های دیگری مثل سفلیس یا بیماری خراش گربه باعث تشکیل گرانولوم می‌شوند. همچنین علل غیرعفونی که معمولاً اتیولوژی ناشناخته دارند، می‌توانند در بدن گرانولوم تشکیل دهند. مهم‌ترین عامل غیرعفونی، بیماری سارکوئیدوز (Sarcoidosis) است که یک بیماری با اتیولوژی نامشخص است. همین‌طور بیماری کرون (crohn) از دسته بیماری‌های التهابی روده است که می‌تواند سرتاسر دستگاه گوارش را درگیر کند و در محل درگیری گرانولوم ایجاد کند.

Table 3-8 Examples of Diseases with Granulomatous Inflammation

Disease	Cause	Tissue Reaction
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Caseating granuloma (tubercle): focus of activated macrophages (epithelioid cells), rimmed by fibroblasts, lymphocytes, histiocytes, occasional Langhans giant cells; central necrosis with amorphous granular debris; acid-fast bacilli
Leprosy	<i>Mycobacterium leprae</i>	Acid-fast bacilli in macrophages; noncaseating granulomas
Syphilis	<i>Treponema pallidum</i>	Gumma: microscopic to grossly visible lesion, enclosing wall of histiocytes; plasma cell infiltrate; central cells are necrotic without loss of cellular outline
Cat-scratch disease	Gram-negative bacillus	Rounded or stellate granuloma containing central granular debris and recognizable neutrophils; giant cells uncommon
Sarcoidosis	Unknown etiology	Noncaseating granulomas with abundant activated macrophages
Crohn disease (inflammatory bowel disease)	Immune reaction against intestinal bacteria, possibly self antigens	Occasional noncaseating granulomas in the wall of the intestine, with dense chronic inflammatory infiltrate

❑ سؤال: در بیماری که با علائم تب، لوکوسیتوز و افزایش ضربان قلب جهت تشخیص علت پروسه التهابی تحت بررسی است، افزایش واضح ESR خون دیده می‌شود. افزایش سنتز کدام پروتئین کبدی اساس این تست تشخیصی است؟ (پزشکی شهریور ۹۴ و مشابه دندان پزشکی شهریور ۹۴)

- ۱- پروترومبین
 - ۲- سرم آمیلوئید A
 - ۳- پروتئین C-reactive
 - ۴- فیبرینوژن
- پاسخ: گزینه ۴

لوکوسیتوزیس: یکی دیگر از اثرات عمومی التهاب، لوکوسیتوزیس، به معنای افزایش گلبول سفید در خون محیطی، به علت اثرات سایتوکاین‌های مختلف مثل TNF و IL-1 بر روی مغز استخوان است. معمولاً در عفونت‌های باکتریال، لوکوسیتوزیس داریم که عدد آن به پانزده هزار تا بیست هزار گلبول سفید بر میلی‌لیتر می‌رسد. گاهی عدد لوکوسیتوزیس بسیار افزایش یافته و حتی ممکن است به صد هزار یا بیشتر برسد، که این حالت، leukomoid reaction نام دارد؛ یعنی شبیه به حالتی که در لوسمی‌ها اتفاق می‌افتد.

اتفاق دیگری که ممکن است در عفونت‌های باکتریال رخ دهد، این است که اشکال نابالغ لوکوسیت‌ها به ویژه نوتروفیل‌ها را در خون محیطی ببینیم که به این حالت، شیفت به چپ (left shift) می‌گویند. در حالت عادی، گلبول‌های سفید در مغز استخوان ساخته شده و همان‌جا بالغ می‌شوند و بعد مغز استخوان را ترک کرده و وارد خون محیطی می‌شوند. در برخی عفونت‌ها به دلیل تحریک شدید مغز استخوان، ممکن است left shift را ببینیم.

همان‌طور که گفته شد، معمولاً در عفونت‌ها لوکوسیتوز را داریم؛ اما در برخی از عفونت‌ها مثل تب تیفوئید یا برخی عفونت‌های ویروسی یا ریکتزایی، ممکن است لوکوپنی داشته باشیم یعنی کاهش گلبول سفید در خون محیطی مشاهده شود.

اثرات عمومی (سیستمیک) التهاب در بدن، به علت ترشح سایتوکاین‌های مختلف بوده و شامل موارد زیر است:

تب، افزایش پروتئین‌های فاز حاد، لوکوسیتوزیس، لنفوپنی، سپسیس و تغییرات در علائم حیاتی

تب: یکی از اولین علائمی که به وجود می‌آید، تب است. تب به معنی افزایش درجه حرارت بدن به میزان ۱ تا ۴ درجه است. علت ایجاد تب، ترشح سایتوکاین‌های مختلف مثل IL-1، TNF، پروستاگلاندین PGE₂ و برخی فراورده‌های میکروبی مثل لیپوپلی‌ساکارید (LPS) است که بر روی هیپوتالاموس (مرکز تنظیم دمای بدن)، اثر گذاشته و باعث تب می‌شوند.

جزوه ۹۴:

📌 **یادآوری:** TNF، عوارض قلبی، ترومبوز و کاشکسی (لاغری پاتولوژیک؛ مثلاً در سرطان) هم ایجاد می‌کند.

📌 **یادآوری:** پروستاگلاندین از محصولات اسیدآراشیدونیک است.

👉 **نکته:** NSAIDها علاوه بر ضدالتهاب بودن، تب‌بر هم هستند.

افزایش پروتئین‌های فاز حاد: از دیگر تظاهرات التهاب، افزایش پروتئین‌های فاز حاد است که مهم‌ترین‌شان عبارتند از:

- CRP (C- reactive protein)
- فیبرینوژن
- SAA و (serum amyloid A)

این پروتئین‌ها در کبد تولید می‌شوند. عمدتاً به علت اثر IL-6 بر روی کبد و در فاز التهاب، کبد این پروتئین‌های فاز حاد را بیشتر می‌سازد. افزایش فیبرینوژن در بدن می‌تواند باعث افزایش ESR (سرعت سدیمانتاسیون یا رسوب گلبول قرمز) شود. اندازه‌گیری مکرر ESR و CRP به عنوان مارکرهای پاراکلینیک به منظور ارزیابی پاسخ به درمان بیماری‌های التهابی مزمن مثل روماتوئید-آرتریت کاربرد دارد.

جزوه ۹۴: SAA و CRP به صورت اواسون هستند. اواسون‌ها روی میکروب را می‌پوشانند و سبب تسهیل شناسایی آن توسط سلول‌های ایمنی می‌شوند.

جزوه ۹۴: بسته به این که لکوسیتوز مربوط به کدام نوع سلول باشد، ممکن است نوتروفیلی، لنفوسیتوز یا ائوزینوفیلی داشته باشیم.

لنفوپنی: در یک سری عفونت‌ها با این که التهاب داریم، تعداد لوکوسیت‌ها کم می‌شود. مانند تب تیفوئید و ریکتزیا

علائم حیاتی: افزایش فشار خون، افزایش نرخ پالس، کاهش تعریق، لرز و آنورکسیا (بی‌اشتهایی)

سپسیس: گاهی ممکن است التهاب آن قدر شدید باشد که مقادیر زیادی از یک باکتری یا محصولاتش وارد جریان خون بشود که منجر به افزایش انواع سایتوکاین‌ها می‌شود. علائم:

شوک سپتیک، DIC (Disseminated intravascular coagulation) (تشکیل لخته و به دنبال آن، خون‌ریزی در بدن، اسیدوز (اگر ABG بگیریم، pH به شدت پایین است)، شوک (افت شدید فشار خون)

ABG: atrial blood gas

✓ **سؤال:** کدام یک از موارد زیر، از خصوصیات اصلی التهاب مزمن نیست؟ (دندان‌پزشکی اسفند ۹۴)

- ۱- آنژیوژنز و فیبروز
 - ۲- ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای
 - ۳- تخریب بافتی
 - ۴- اریتم، گرمی و ادم بافتی
- پاسخ: گزینه ۴

✓ **سؤال:** در ارتباط با اثرات سیستمیک آماس، کدام یک از موارد زیر، صحیح است؟

- ۱- تب در اثر اینترلوکین ۶
 - ۲- سنتز پروتئین c-reactive در اثر اینترلوکین ۱
 - ۳- شوک سپتیک در اثر TNF
 - ۴- افزایش نوتروفیل‌ها در اثر اینترفرون گاما
- پاسخ: گزینه ۳

پاتولوژی عمومی



جلسه هشتم: التهاب حاد و ترمیم (۴)

مدرس: دکتر رحیمی

نویسندگان: مریم نجفی راشد، تینا حبیب‌نژاد

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

ترمیم (repair) چیست؟

ترمیم به معنی بازسازی ساختار و عملکرد بافت پس از آسیب است.

دو نوع واکنش در ترمیم:

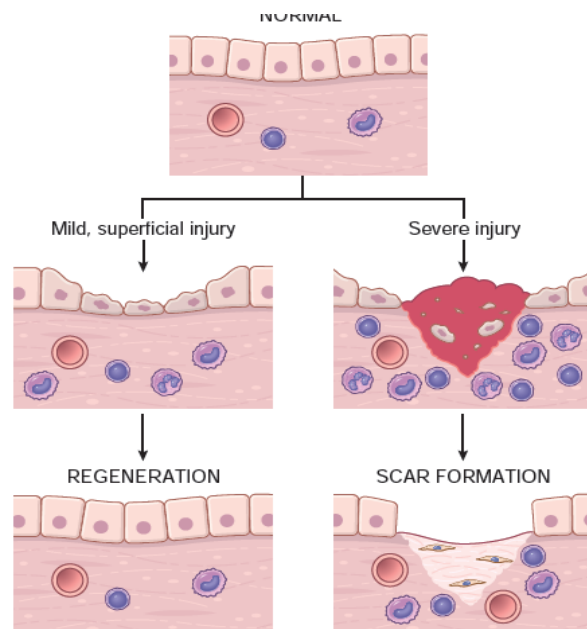
(۱) بازسازی (regeneration): به معنی تکثیر سلول‌های

باقی‌مانده (آسیب‌نندیده) و تمایز سلول‌های بنیادی بافت

(۲) جوشگاه (scar): رسوب بافت همبند (کلاژن)

جزوه ۹۴: زمانی که التهاب رخ می‌دهد و به سمت مزمن شدن می‌رود، از آنجایی که کمی dysfunction ایجاد می‌شود، همزمان پدیده ترمیم هم رخ می‌دهد. تمامی موجودات برای حفظ بقای خود، باید توانایی ترمیم داشته باشند تا عملکرد از دست‌رفته سلول‌هایشان را بازسازی کند.

اگر آسیب سطحی و خفیف باشد، یعنی چارچوب بافت همبند باقی‌مانده دست‌نخورده باقی بماند، ترمیم به صورت بازسازی یا regeneration رخ می‌دهد اما اگر آسیب شدید و عمقی باشد، ترمیم به صورت اسکار رخ می‌دهد تا زخم را پر کند؛ چرا که بازسازی یا ترمیم کامل صورت نمی‌گیرد.



تکثیر سلولی (cell proliferation): در سه دسته سلول:

(۱) بقایای بافت آسیب‌دیده (برای بازگرداندن ساختار طبیعی)

(۲) سلول‌های اندوتلیال عروقی (برای ایجاد عروق جدید که

مواد مغذی مورد نیاز برای ترمیم را تأمین می‌کنند)

(۳) فیبروبلاست‌ها (منبع بافت فیبروزی که برای پر کردن

محل آسیب، با رسوب کلاژن، اسکار را ایجاد می‌کند)

تمام این تکثیرها، توسط مدیاتورهایی به نام فاکتور رشد (growth factor) صورت می‌گیرند که توسط سلول‌های مختلفی نظیر سلول‌های اندوتلیالی، باقیمانده بافتی و التهابی ترشح می‌شوند.

دسته‌بندی بافت‌ها بر اساس توانایی‌شان برای تقسیم:

(۱) بافت‌های ناپایدار (labile) (تقسیم مداوم): به طور مداوم، با بلوغ سلول‌های بنیادی و تکثیر سلول‌های بالغ، از بین رفته و جایگزین می‌شوند (تکثیر دائمی).

مثال: سلول خون‌ساز (هماتوپوئیتیک) مغز استخوان، سلول اپی‌تلیال پوست و مخاط

(۲) بافت‌های پایدار (stable): سلول‌ها در حالت نرمال، خاموش هستند (در مرحله G0) اما وقتی آسیبی به آن‌ها وارد می‌شود، توانایی تکثیر پیدا می‌کنند.

مثال: کبد، کلیه، پانکراس، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضله صاف

(۳) بافت‌های دائمی (permanent): پس از تولد، کاملاً تمایز یافته و غیر قابل تکثیر هستند.

مثال: نورون‌ها و سلول‌های عضله قلبی

جزوه ۹۴: در کسی که دچار انفارکتوس قلبی می‌شود، ناحیه آسیب‌دیده توسط اسکار پر می‌شود. زیرا سلول‌های قلبی دیگر تکثیر نمی‌شوند. البته مطالعات جدید می‌گویند ممکن است مقداری تقسیم در بافت آسیب‌دیده صورت بگیرد اما آسیب رسیده را نمی‌تواند جبران کند.

عوامل ترمیمی:

سلول‌های بنیادی (stem cells):

عمدتاً در بافت‌های ناپایدار (labile) وجود دارند. معمولاً نزدیک لایه قاعده‌ای (basal) این بافت‌ها ساکن‌اند. سلول‌های بنیادی جنینی توانایی تکثیر خیلی زیادی دارند و می‌توانند به انواع بافت‌ها متمایز شوند، اما سلول‌های بنیادین بافتی در بالغین، دامنه تکثیر کم‌تری داشته و نمی‌توانند به هر نوع سلولی تبدیل شوند (بر حسب درجه تمایز، به بافت خاصی متمایز می‌شوند). در پیوندهای مغز استخوان که در بدخیمی‌های خونی از جمله لوسمی و لنفوما انجام می‌شود، از سلول‌های بنیادین استفاده می‌شود. این سلول‌ها از بدن فرد اهداکننده جدا شده و می‌توانند به بافت‌های خاصی تمایز یابند.

فاکتورهای رشد (growth factors):

فاکتورهای رشد مورد نیاز برای ترمیم، مواد پروتئینی هستند که از انواع سلول‌ها ترشح می‌شوند. مهم‌ترین سلولی که فاکتور ترمیمی ترشح می‌کند، ماکروفاژ است. ماکروفاژ اولین سلول در فرآیند التهاب است و زودتر از همه با ترشح فاکتور رشد، ترمیم را آغاز می‌کند. فاکتورهای ترمیمی، به جز ماکروفاژ، از سلول‌های T، B، اپی‌تلایل، پلاکت‌ها، سلول‌های استرومایی، پارانشیمی و غیره ترشح می‌شوند.

ماتریکس خارج سلولی (ECM):

ترمیم نه تنها به فعالیت عوامل رشد بستگی دارد، بلکه به تعاملات بین سلول‌ها و اجزای مختلف ECM هم وابسته است. ECM مجموعه‌ای از انواع پروتئین را شامل می‌شود. این پروتئین‌ها می‌توانند باعث نشستن انواع سلول‌ها و فاکتورهای رشد شوند و در پدیده ترمیم نقش مهمی دارند:

حمایت مکانیکی: به عنوان یک شبکه برای قرار گرفتن سلول‌ها و فاکتورهای رشد عمل کرده و بافت پیوندی در آن رسوب می‌کند.

رایبند: ECM از نظر مکانیکی، محیطی برای لنگر انداختن و مهاجرت سلول‌ها و نیز حفظ قطبیت آن‌ها و ایجاد داریستی برای نوسازی بافت است. همچنین قالبی برای بازسازی بافت‌ها و به دنبال آن ترمیم یا ایجاد اسکار را ارائه می‌کند.

ذخیره و ارائه پروتئین‌های تنظیمی (فاکتورهای رشد): ECM مخزنی برای فاکتورهای رشد محسوب می‌شود.

کنترل رشد سلول: رشد و ترمیم را کنترل می‌کند؛ مثل التهاب که نباید بیش از حد باشد.

رایبند: تنظیم ترازد سلول‌ها از طریق اتصال به فاکتورهای رشد و ارائه آن‌ها و نیز پیام‌رسانی از طریق گیرنده‌های سلولی خانواده اینتگرین‌ها انجام می‌شود که دو جزء دارد: ژل هیدراته و غشای پایه

اجزای ECM:

- ماتریکس بینابینی به صورت ژل آمورف
- غشای پایه که عمدتاً از کلاژن تیپ ۴ و لامینین تشکیل شده است.

مهم‌ترین اجزای ECM، پروتئین‌های رشته‌ای شامل رشته‌های کلاژن و الاستین است.

جزء دوم، پروتئوگلیکان‌ها و هیالورونان (ژل هیدراته بی‌شکل (آمورف)) است.

جزء سوم، گلیکوپروتئین‌های چسبنده، شامل فیبرونکتین، لامینین و اینتگرین است.

جزء ۹۴: کلیت ساختار ECM یک ماتریکس بینابینی شبیه به ژل بی‌شکل (آمورف) است و مجموعه‌ای از پروتئین‌ها را در خود دارد. بعضی از این پروتئین‌ها رشته‌ای‌اند، مثل کلاژن IV، لامینین و رشته‌های الاستیک که خاصیت کششی داشته و باعث استحکام بافت می‌شوند.

ژل هیدراته یا ماده بی‌شکل (پروتئوگلیکان و هیالوران): از اسید هیالورونیک و پروتئوگلیکان‌ها (گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و هیپران-سولفات) تشکیل شده است. این ژل خاصیت ارتجاعی داشته و می‌تواند پروتئین‌ها و فاکتورهای رشد را در خود نگه دارد و حتی می‌تواند بعضی از آن‌ها را ترشح کند. اهمیت آن در غضروف به دلیل ایجاد خاصیت ارتجاعی، زیاد است.

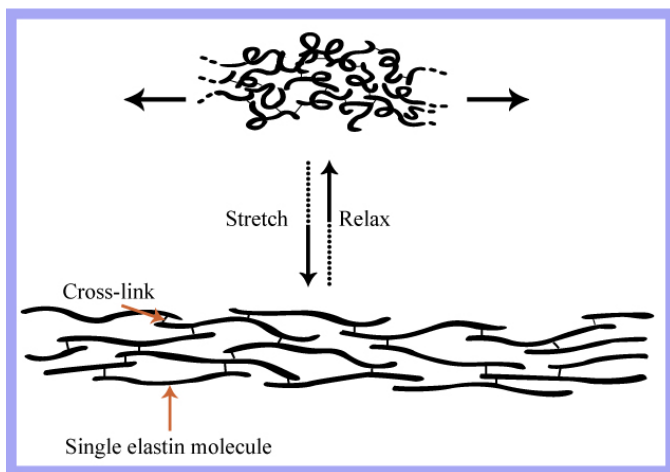
گلیکوپروتئین‌های چسبنده: یعنی اینتگرین‌ها، لامینین (جزء اصلی غشای پایه) و فیبرونکتین (جزء اصلی ماتریکس خارج سلولی بینابینی) خاصیت چسبندگی ایجاد کرده و برای اتصال قسمت‌های

سبب دفرمیتی اسکلتی و نیز خون‌ریزی آسان دیواره عروقی به دلیل ضعف غشای پایه و ضعف در التیام زخم می‌شود.

❑ سؤال: فراوان‌ترین گلیکوپروتئین در غشای پایه چه نام دارد؟

- ۱- الاستین
 - ۲- لامینین
 - ۳- کلاژن تیپ I و II
 - ۴- فیبرونکتین
- پاسخ: گزینه ۲

رشته‌های الاستین:



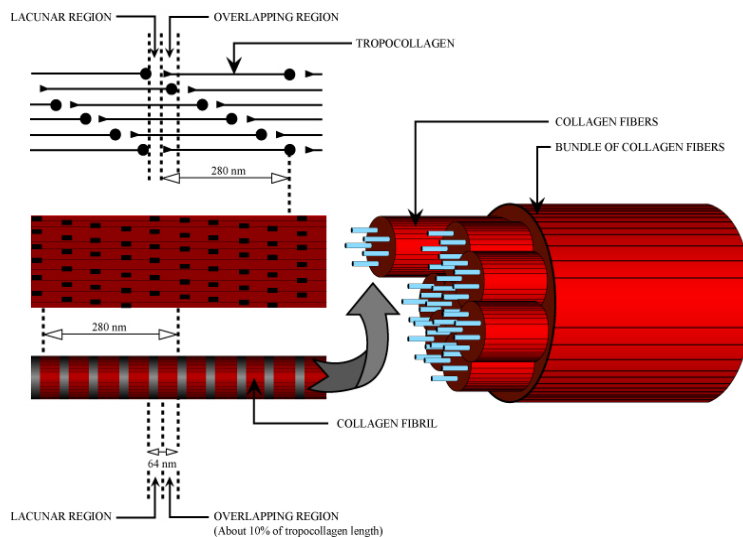
الاستین هم از جمله پروتئین‌های رشته‌ای است که خاصیت ارتجاعی دارد. این رشته‌ها به‌خصوص در دیواره عروق بزرگ که نیاز به تحمل فشار خون دارند و برای تنظیم فشار خون، باید تنگ و گشاد شوند، نقش مهمی دارند. همچنین در دیواره رحم که نیاز است بزرگ شده و خاصیت ارتجاعی داشته باشد، نقش دارند.

اگر نقص ژنتیکی در تشکیل رشته‌های الاستین وجود داشته باشد، سندروم مارفان رخ می‌دهد. در این سندروم، **hyper flexibility** مفاصل اتفاق می‌افتد.

جزوه ۹۴: سندرم مارفان: نقایص موجود در سنتز فیبریلین که باعث اختلالات اسکلتی و ضعف دیواره آئورت می‌شود. فیبریلین: گلیکوپروتئینی که شبکه تورمانندی را اطراف هسته‌ای مرکزی از جنس الاستین تشکیل می‌دهد.

مختلف ECM به هم و نیز اتصال سلول‌ها به ECM به کار می‌روند. مثلاً اینتگرین باعث چسبیدن لوکوسیت‌ها به سلول اندوتلیال می‌شود.

رشته‌های کلاژن:



کلاژن‌ها به صورت مارپیچ‌های طناب‌مانند بوده و حدود ۳۰ نوع کلاژن تاکنون شناسایی شده است. این رشته‌ها، از ایجاد پیوندهای متقاطع جانبی بین فیبریل‌های کوچکتر به وجود می‌آیند. ایجاد این پیوندها وابسته به وجود ویتامین C است.

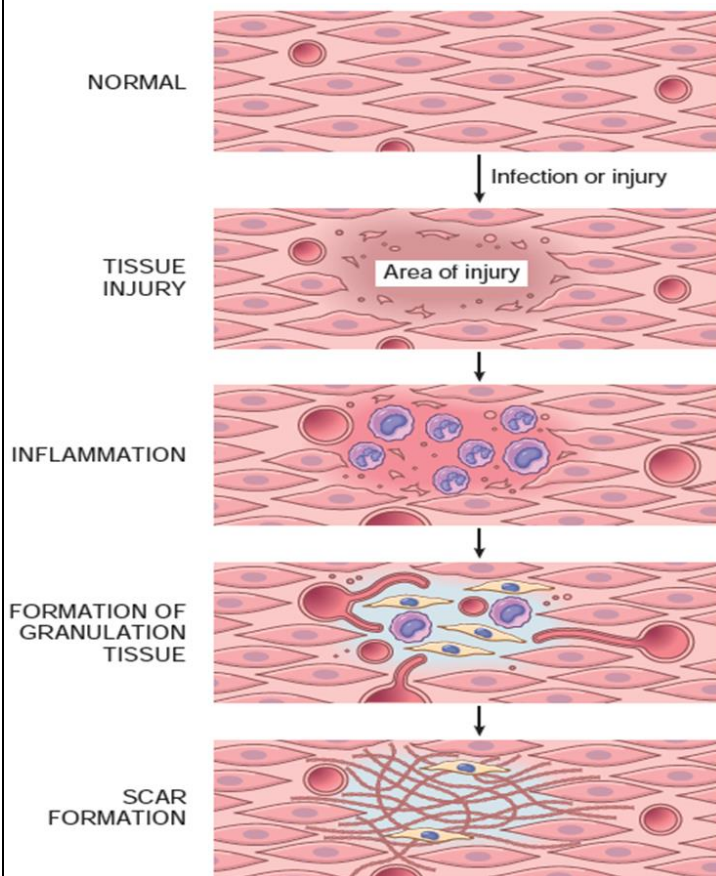
خاصیت مهم رشته‌های کلاژن، قابلیت کششی آن‌هاست. این رشته‌ها قسمت زیادی از بافت همبند را در اسکار تشکیل می‌دهند.

جزوه ۹۴: به صورت پروتئین‌های رشته‌ای‌اند که کنار هم قرار گرفته و با اتصالات عرضی کووالانسی به هم وصل می‌شوند. این اتصالات عرضی باعث ایجاد باندلی از کلاژن می‌شود. هر نوع کلاژن در نوع خاصی بافت قرار می‌گیرد؛ مثلاً در غشای پایه، کلاژن تیپ IV، در غضروف کلاژن تیپ II و غیره.

گاهی در سنتز کلاژن، نقص ژنتیکی ایجاد شده و بافت استحکام کافی را نخواهد داشت.

از مهم‌ترین بیماری‌های آن، بیماری استئوژنز ایمپرکتا (Osteogenesis imperfecta) و سندروم اهلر-دانلوس (Ehler-Danlos) (EDS) است. این افراد استخوان‌های نرمی دارند و مستعد شکستگی‌های متعدّدند. همچنین کمبود ویتامین C به دلیل نقش آن در برقراری اتصالات متقاطع رشته‌های کلاژن،

اسکار:

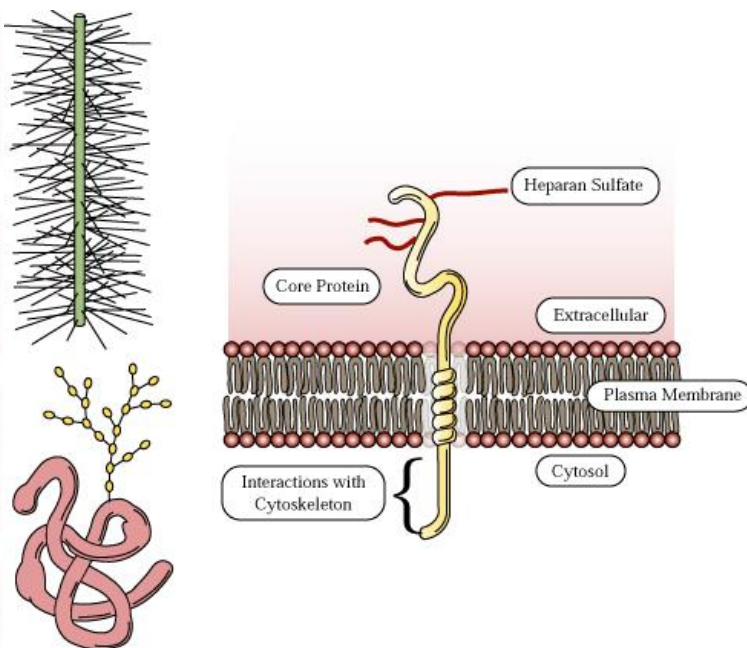


اگر آسیب بافتی شدید بوده و باعث از بین رفتن سلول‌های پارانشیم بافت شود، پدیده ترمیم باید به صورت رسوب بافت همبند یا اسکار ایجاد شود. تشکیل بافت اسکار مراحل مختلفی دارد:

(۱) آنژیوژنز (angiogenesis) در ۲۴ ساعت اول ترمیم: به معنای تشکیل رگ جدید به صورت جوانه زدن از رگ‌هایی که قبلاً در بافت به وجود آمده است. این امر به منظور بهبود جریان خون ناحیه‌ای صورت می‌گیرد که ترمیم زخم در آن در حال رخ دادن است. رگی که ساخته می‌شود، به علت اتصال ناکامل سلول‌های اندوتلیال و عدم وجود لایه حافظ دور بافت اندوتلیال عروق، مقداری نشت دارد. همچنین فاکتور رشد اندوتلیال (VEGF) نیز سبب افزایش نفوذپذیری عروق و در نتیجه، ادم می‌شود. یعنی ممکن است در ابتدا در محل ترمیم زخم، مقداری ادم ببینیم.

(۲) تشکیل بافت گرانولاسیون (granulation) یا جوانه گوشتی در روز سوم تا پنجم بهبود زخم: در این مرحله

پروتئوگلیکان‌ها و هیالوران (ژل‌های هیدراته):



جزء دیگر ECM، پروتئوگلیکان‌ها و هیالورونان‌ها هستند که ژل‌های متراکمی برای ایجاد خاصیت ارتجاعی و لغزندگی بوده و وجودشان در بافت‌هایی مانند غضروف مفاصل، بسیار اهمیت دارد.

گلیکوپروتئین‌های چسبنده (adhesion glycoprotein):

آخرین جزء از ماتریکس خارج سلولی، گلیکوپروتئین‌های چسبنده‌اند که مانند چسبی باعث اتصال سلول‌ها به یکدیگر، ارتباط سلول‌ها با ECM و همچنین اتصال بین اجزای مختلف ECM می‌شوند. همان‌طور که قبلاً گفته شد، این گلیکوپروتئین‌ها شامل سه نوع مولکول‌اند که مهم‌ترین‌شان فیبرونکتین و لامینین هستند.

فیبرونکتین: جزء اصلی ECM بینابینی است که توسط سلول‌های مختلفی مثل فیبروبلاست‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال ساخته می‌شود. دو نوع فیبرونکتین وجود دارد: فیبرونکتین بافتی که باعث ایجاد تجمعات فیبریلری در محل بهبود زخم می‌شود و فیبرونکتین پلاسمایی که به فیرین در لخته خونی متصل شده و بستری را برای رسوب سایر اجزای ECM فراهم می‌کند.

لامینین: لامینین هم جزئی از غشای پایه بوده و باعث اتصال سلول‌های پوششی به اجزای ECM زیرین مثل کلاژن نوع IV می‌شود.

- (۱) اتساع عروق (vasodilation) در پاسخ به NO و افزایش نفوذپذیری ناشی از VEGF
- (۲) جدا شدن پریسیته‌ها از سطح خارجی (دور لومن) رگ-ها: پریسیته‌ها سلول‌هایی هستند که سطح خارجی رگ‌ها را می‌پوشانند و نقش محافظتی دارند. در این مرحله، پریسیته‌ها از اطراف رگ جدا می‌شوند و در غشای پایه این ناحیه یک gap یا فاصله یا سوراخ ریز ایجاد می‌کنند.
- (۳) مهاجرت سلول‌های اندوتلیال به سمت سوراخ ریز ایجاد شده (محل آسیب)
- (۴) تکثیر سلول‌های اندوتلیال پشت سر لبه پیشرونده سلول‌های در حال مهاجرت
- (۵) Remodeling به شکل مجاری مویرگی: تشکیل یک لوله مویرگی اولیه
- (۶) فراخوانی سلول‌های پری‌اندوتلیال (پریسیته‌ها در مورد رگ‌های کوچک و سلول‌های عضله صاف در مورد رگ‌های بزرگ‌تر) به منظور تشکیل رگ‌های بالغ
- (۷) سرکوب (مهار) تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و رسوب غشای پایه

فاکتورهای رشد (growth factors):

فاکتورهای رشد متعددی در آنژیوژنز دخیل‌اند. مهم‌ترین‌شان:

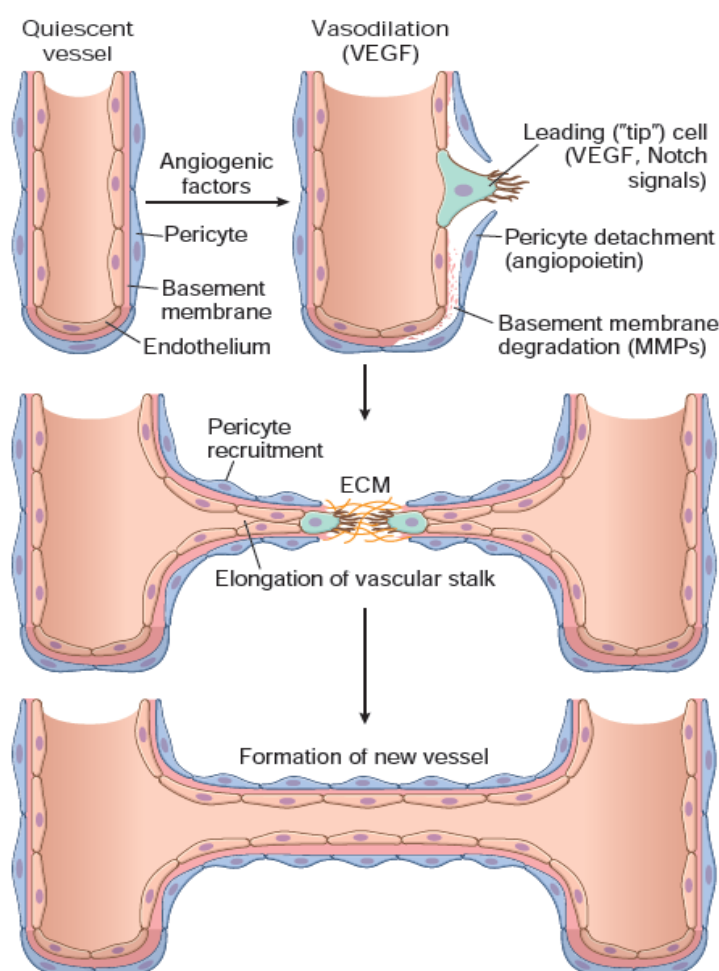
- VEGF-A (فاکتور رشد اندوتلیال به خصوص تیپ A): باعث مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود و عمدتاً متعاقب هایپوکسی، از سلول‌های مختلف ترشح می‌شود.
- FGF-1 (فاکتورهای رشد فیبروبلاست): که باعث تکثیر سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت سلول‌های فیبروبلاست می‌شود.
- آنژیوپوئیتین ۱ و ۲: باعث فراخوانی پریسیته‌ها و سلول‌های عضله صاف می‌شود که سلول‌های محافظتی پوشاننده رگ‌ها از خارج هستند.
- $TGF-\beta$: باعث مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال می‌شود.
- PDGF (platelet-derived growth factor): باعث فراخوانی سلول‌های عضله صاف می‌شود.

به دلیل مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها و رسوب بافت همبند سست همراه با ارتشاح لوکوسیت‌ها و تشکیل عروق جدید، بافت جوانه گوشتی به وجود می‌آید.

(۳) تشکیل بافت اسکار: به این معنی که با پیشرفت فرایند ترمیم زخم، تعداد رگ‌ها و همچنین تعداد سلول‌های التهابی در ناحیه جوانه گوشتی کاهش می‌یابد و نهایتاً رسوب فراوان کلاژن را در محل ترمیم خواهیم داشت.

(۴) بازآرایی (Remodeling): بلوغ و سازمان‌دهی مجدد بافت همبند به منظور تشکیل اسکار فیبروزی پایدار. در واقع، remodeling، از تولید اسکار بیش از حد جلوگیری کرده و به بافت اسکار تشکیل شده شکل می‌دهد.

مراحل آنژیوژنز:



جزوه ۹۴: ECM، منبع عمده $TGF-\beta$ است.

حتی اگر بافت همبند هم بخواهد رسوب پیدا کند باید روی یک قالب و چارچوبی اتفاق بیفتد که ECM آن را فراهم می‌کند.

همان‌طور که می‌دانید، این رسوب بافت همبند ابتدا به صورت بافت جوانه گوشتی (granulation) است؛ یعنی بافتی که میزان عروقش زیاد و رسوب کلاژنش کم است و به مرور زمان هرچه پدید می‌آید ترمیم به جلو می‌رود، میزان ارتشاح سلول‌های التهابی و تکثیر فیبروبلاست‌ها در بافت گرانولاسیون و همچنین میزان رگ‌های آن کمتر شده و نهایتاً با افزایش رسوب ECM و سنتز کلاژن (استحکام) توسط فیبروبلاست‌های فعال، بافت گرانولاسیون جای خود را به بافت نکروز و اسکار تشکیل‌شده توسط فیبروبلاست‌های غیرفعال، کلاژن، الاستیک و سایر اجزای ECM می‌دهد.

جزوه ۹۴: در بافت گرانولاسیون، عروق خونی متعدد، ادم و بافت همبند سست دیده می‌شود. با تبدیل به بافت اسکار، رشته‌های آبی کلاژن متراکم با رنگ‌آمیزی تری‌کروم و همچنین عروق کم آن قابل مشاهده است.

فاکتورهای رشد دخیل در تشکیل اسکار:

الف) $TGF-\beta$: سبب تحریک تولید کلاژن و مهار تجزیه آن از طریق کاهش فعالیت پروتئیناز و افزایش فعالیت TIMPs (مهارکننده بافتی پروتئیناز) می‌شود، همچنین با مهار تکثیر لنفوسیت‌ها، خاصیت ضدالتهابی خود را اعمال می‌کند.

ب) PDGF: در پلاکت ذخیره شده و منجر به مهاجرت و تزايد فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضله صاف می‌شود و ممکن است در مهاجرت ماکروفاژها هم نقش داشته باشد.

ج) IL-1 و IL-13: سبب تکثیر فیبروبلاست‌ها و تحریک سنتز کلاژن می‌شوند. همچنین ساخت کلاژن را تحریک می‌کنند. و نیز IL-13 خاصیت ضدالتهابی دارد.

بازآرایی (remodeling):

مرحله آخر در پدیده ترمیم (بعد از رسوب بافت همبند)، remodeling بافت همبند است. بافت همبند بعد از تولید و تجمع در بافت اسکار، دچار تغییر شکل و remodeling می‌شود که این فرآیند، در واقع، تعادلی بین تولید و تجزیه (سنتز

جزوه ۹۴: VEGF با تحریک تولید NO، باعث اتساع عروق شده و در تشکیل لومن رگ دخالت دارد. این فاکتور رشد، بیشتر از سلول‌های اپی‌تلیال مجاور اپیتلیوم‌های منفذدار مثل پودوسیت‌های کلیه و اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای رتین ترشح می‌شود.

FGF علاوه بر تحریک تکثیر فیبروبلاست‌ها، سبب تکثیر سلول‌های اندوتلیال و حتی اپی‌تلیال می‌شود، یعنی اگر زخم کوچکی روی سطح پوست ایجاد شود، باعث می‌شود سلول‌های اپی‌تلیال تحریک و بازتولید شوند و اگر زیاد نباشد، همان سلول‌های اپی‌تلیال جای خالی را پر می‌کنند. همچنین باعث تقویت مهاجرت ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها به مناطق آسیب‌دیده و تحریک سلول‌های اپی‌تلیال به مهاجرت جهت پوشاندن زخم‌های اپی‌تلیال می‌شود. FGF ترشح شده می‌تواند به هپاران‌سولفات متصل شده و در ماتریکس خارج سلولی ذخیره شود.

$TGF-\beta$ و PDGF در پایداری نقش دارند. $TGF-\beta$ خاصیت ضدالتهابی داشته، باعث مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال شده و با افزایش سرعت تولید پروتئین در ECM، سبب استحکام آن می‌شود. این فاکتور با تحریک فیبروبلاست‌ها، نهایتاً سبب ایجاد فیبروز خواهد شد. PDGF عمدتاً از پلاکت ترشح می‌شود اما می‌تواند از سلول‌های دیگر نیز ترشح شود. کار عمده آن فراخوانی سلول‌های عضله صاف است که باعث تحکیم رگ جدید می‌شود.

رسوب بافت همبند در اسکار:

مرحله بعدی ترمیم، رسوب بافت همبندی، شامل دو مرحله است:

- مرحله ۱: مهاجرت و تکثیر فیبروبلاست‌ها در محل آسیب
- مرحله ۲: رسوب پروتئین‌های بافت همبند (پروتئین‌های ECM) که توسط فیبروبلاست‌ها تولید می‌شود. فاکتورهای رشد بسیاری در این پدیده دخالت دارند که مهم‌ترین‌شان عبارتند از PDGF، FGF-2 و به‌خصوص $TGF-\beta$ که باعث تکثیر فیبروبلاست‌ها می‌شوند (ماکروفاژ M2).

$TGF-\beta$ مهم‌ترین سایتوکاینی است که باعث سنتز و رسوب پروتئین‌های بافت همبند یا فیبروز می‌شود.

عوامل مؤثر بر ترمیم بافتی:

ترمیم بافت‌ها ممکن است تحت اثر عوامل مختلفی تغییر کرده و کیفیت یا کمیت آن کاهش یابد:

(۱) عقونت: مهم‌ترین عاملی که باعث تأخیر در روند بهبودی زخم می‌شود. یعنی در اثر عقونت پایدار، روند التهاب طولانی‌تر شده و ترمیم با تأخیر صورت می‌گیرد.

(۲) وضعیت تغذیه‌ای: مثلاً کمبود ویتامین C باعث مهار تولید رشته‌های کلاژن می‌شود و در نتیجه، تأخیر ترمیم زخم می‌شود.

(۳) مصرف کورتیکواستروئیدها (استروئیدها): کورتیکواستروئیدها اثرات ضدالتهابی داشته و باعث مهار تولید $TGF-\beta$ می‌شوند که باعث کاهش رسوب کلاژن در بافت‌ها می‌شود؛ چرا که $TGF-\beta$ یکی از مهم‌ترین سایتوکاین‌هایی است که سبب رسوب کلاژن در بافت می‌شود.

جزوه ۹۴: کورتیکواستروئیدها با مهار $TGF-\beta$ و کاهش فیبروز، قدرت اسکار را کاهش می‌دهند. در عقونت‌های قرنیه، گاهی گلوکوکورتیکوئید تجویز می‌شود تا احتمال کدورت قرنیه در اثر رسوب کلاژن کاهش یابد.

(۴) فاکتورهای مکانیکی: به عنوان مثال، هر نوع کشش یا افزایش فشار در محل زخم، باعث تأخیر ترمیم می‌شود.

جزوه ۹۴: افزایش فشار موضعی یا پیچ خوردگی یا زخم‌های موجود در مفاصل با تحرک بالا، سبب تأخیر در ترمیم می‌شود.

(۵) خون‌رسانی (پرفیوژن) ضعیف به ناحیه: که می‌تواند به هر علتی باشد؛ مثلاً آرتریواسکلووز یا دیابت یا انسداد تخلیه وریدی (مثل واریس) یا هر نوع انسداد دیگری که در مسیر سیاهرگی وجود داشته باشد، از عواملی است که ترمیم زخم‌ها را به تأخیر می‌اندازد.

جزوه ۹۴: افراد مبتلا به دیابت، از طرفی مستعد عقونت بوده و از طرف دیگر به دلیل مشکلات عروقی و عدم خون‌رسانی کافی به اندام‌های تحتانی، ترمیم در آن‌ها به درستی صورت نمی‌گیرد.

(۶) وجود جسم خارجی در زخم: مثل شیشه، فلز، استخوان و حتی سوچر که باعث می‌شود ترمیم زخم با تأخیر انجام شود.

و تخریب) پروتئین‌های ECM است. تخریب کلاژن و سایر اجزای ECM به منظور remodeling، توسط گروهی از آنزیم‌ها صورت می‌گیرد که اصطلاحاً به آن‌ها متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMP) گفته می‌شود و برای فعالیت خود نیاز به یون روی دارند. انواع مختلفی از این آنزیم‌ها وجود دارد که شایع‌ترین‌شان، کلاژنازهای بینابینی (که کلاژن رشته‌ای را تخریب می‌کند)، ژلاتینازها (که کلاژن آمورف و فیبرونکتین را تخریب می‌کند) و همچنین استرومیلین‌ها (که اجزای ECM شامل پروتئوگلیکان‌ها، لامینین و غیره را تخریب می‌کند) هستند.

جزوه ۹۴: علت نامگذاری متالوپروتئینازهای ماتریکس این است که به واسطه فلزات فعالیت می‌کنند (از مهم‌ترین فلزاتی که این آنزیم‌ها در مجاورت آن فعال می‌شوند، روی است).

این آنزیم‌ها معمولاً توسط انواع مختلف سلول‌ها به صورت پیش‌ساز غیرفعال (زایموزن) تولید شده و توسط پروتئازها فعال می‌گردند. فعالیت این آنزیم‌ها به دقت توسط فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها و غیره تنظیم می‌شود.

رایبند: MMPها توسط پلاسمین فعال و در نهایت توسط فاکتورهای از سلول‌های مزانشیمی (TIMP) مهار می‌گردند.

کلاژن، هم می‌تواند رشته‌ای باشد هم به صورت یک ماده آمورف ائوزینوفیلی باشد.

بافت کلونید: به زخمی گفته می‌شود که رسوب کلاژن آن بیش از حد باشد و بد شکل شود.

✓ **سؤال:** در محل زخم بخیه شده پوست دست جوان ۱۹ ساله- ای، پس از دو ماه، ضایعه ندولر سفت برآمده به رنگ پوست پدید می‌آید. کدامیک از موارد زیر محتمل‌تر است؟

- 1) Resolution of inflammation
- 2) Keloid formation
- 3) Fibrous scar
- 4) Exudate organization

پاسخ: گزینه ۲

✓ سؤال: کدامیک از عوامل زیر در ایجاد کلوئید پوستی نقش دارد (پزشکی اسفند ۹۵)؟

- (۱) اپیتلیزاسیون مجدد و کنتراکسیون زخم
- (۲) کمبود ویتامین C
- (۳) مهار فراورده‌های $TGF-\beta$ به علت تجویز استروئید
- (۴) افزایش تولید ماتریکس خارج سلولی

پاسخ: گزینه ۴

مبحث ترمیم بافت آسیب‌دیده و استحکام زخم توسط استاد تدریس نشدند. در صورت علاقه به مطالعه، به صفحات ۷ تا ۹ جلسه هشتم جزوه ۹۴ مراجعه کنید.

جزوه ۹۴: سه عامل مؤثر دیگر بر پدیده ترمیم:

نوع و میزان گسترش آسیب: هر چه زخم بزرگتر باشد، دیرتر ترمیم می‌شود. در واقع، فقط بافت‌هایی به طور کامل ترمیم می‌یابند که از سلول‌های پایدار و ناپایدار تشکیل شده باشند. بافت‌هایی که از سلول‌های دائمی تشکیل شده‌اند، به طور غیر اجتنابی منجر به تشکیل اسکار می‌گردند؛ مثل انفارکتوس میوکارد.

محل و ماهیت آسیب: در حفرات جنبی و صفاقی و ساینوویال، اگزودای وسیع‌تری ایجاد شده که در صورت هضم اگزودا و ترمیم، انحلال نامیده می‌شود و در صورت عدم ترمیم کامل یا اگزودای وسیع‌تر، ارگانیزاسیون و به دنبال آن اسکار فیبری رخ می‌دهد.

✓ سؤال: متعاقب التهاب حاد، در چه مواردی احتمال فیبروز و تشکیل اسکار بیشتر است؟

- (۱) در مواقعی که بافت آسیب‌دیده قادر به رژنراسیون باشد.
- (۲) مواقعی که اگزودای فیبرینی کم باشد.
- (۳) در مواقعی که آبسه تشکیل شود.
- (۴) آسیب بافتی محدود یا کوتاه‌مدت باشد.

پاسخ: گزینه ۳

✓ سؤال: در یک خانم ۲۵ ساله یک هفته بعد از سزارین، بخیه‌ها کشیده می‌شود. کدامیک از موارد زیر، وضعیت زخم جراحی در این زمان را نشان می‌دهد؟

- (۱) بافت گرانولاسیون هنوز وجود دارد.
- (۲) رسوب کلاژن نوع ۴ به صورت غالب دیده می‌شود.
- (۳) قدرت کشش زخم ۸۰ درصد بافت نرمال است.
- (۴) تخریب کلاژن بیش از سنتز آن است.

پاسخ: گزینه ۱

✓ سؤال: کدامیک مهم‌ترین علت تأخیر در ترمیم زخم محسوب می‌شود؟

- (۱) عفونت
- (۲) سوء تغذیه
- (۳) خون‌رسانی ناکافی
- (۴) جسم خارجی

پاسخ: گزینه ۱

پاتولوژی عمومی



جلسه نهم: اصول اولیه ایمنوپاتولوژی (۱)

مدرس: دکتر بوذری

نویسندگان: زهرا سلگی، تینا حبیب‌نژاد، مهدی جوادی، مهرنیا امیدعلی

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

ایمونوپاتولوژی

شاخه‌ای از علم پزشکی است که به بررسی بیماری‌های مربوط به سیستم ایمنی می‌پردازد.

به طور کلی مفهوم ایمنی (Immunity) به معنی محافظت در برابر عفونت‌ها است. سیستم ایمنی بدن، مجموعه‌ای از یک سری سلول‌ها و مولکول‌هایی است که مسئولیت دفاع از بدن در برابر میکروب‌های پاتوژن را بر عهده دارند. به همین دلیل نقص در سیستم ایمنی (Immunodeficiency)، منجر به افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها می‌شود که در صورت عدم اصلاح، حتی منجر به بیماری‌های تهدیدکننده حیات می‌شود. از طرف دیگر، خود سیستم ایمنی هم می‌تواند از طریق بیماری‌های خودایمنی (autoimmune) یا رد پیوند، منجر به آسیب شود. بنابراین بیماری‌های ایمنی شامل یک طیف از فعالیت کم سیستم ایمنی تا فعالیت بیش از اندازه سیستم ایمنی هستند.

جزوه ۹۴: بیماری‌های ناشی از اختلال در سیستم ایمنی، به سه دسته تقسیم می‌شوند:

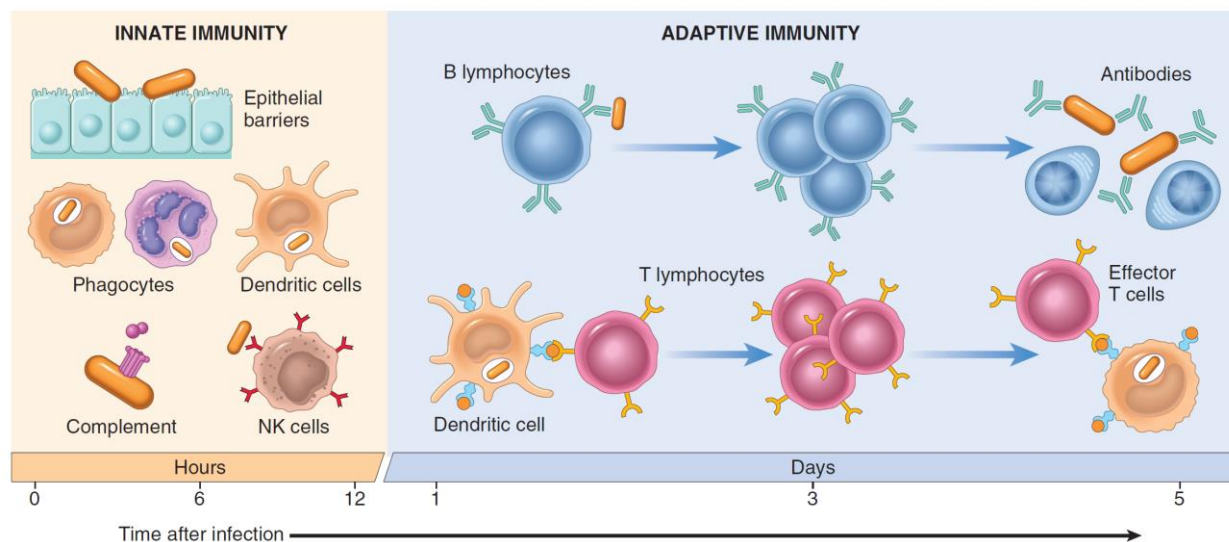
بیماری‌های ناشی از فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی (ازدیاد حساسیت یا hypersensitivity)

بیماری‌های ناشی از فعالیت کمتر از حد نرمال سیستم ایمنی (نقص ایمنی)

بیماری‌های ناشی از حمله سیستم ایمنی به سلول‌های خودی یا بافت پیوندی (بیماری‌های خودایمنی و رد پیوند)

به طور کلی، سیستم ایمنی بدن شامل دو نوع واکنش است:

- ایمنی ذاتی (innate)
- ایمنی تطابقی یا اکتسابی (adaptive or acquired)



ایمنی ذاتی (killer cells) و یک سری پروتئین‌های پلاسمایی که مهم‌ترین-شان پروتئین‌های سیستم کمپلمان‌اند، جزو ایمنی ذاتی محسوب می‌شوند. ایمنی ذاتی توانایی پیشگیری و کنترل بسیاری از عفونت‌ها را دارد و بسیاری از میکروب‌های پاتوژن را از بین می‌برد.

ایمنی ذاتی، سیگنال‌هایی را تولید می‌کند که سبب پاسخ قوی‌تر ایمنی اکتسابی می‌شود.

جزوه ۹۴: NK cell ها برای شناسایی آنتی‌ژن، به MHC نیاز ندارند.

ایمنی ذاتی، طبیعی یا اولیه شامل یک سری سلول‌ها و پروتئین‌هایی است که حتی قبل از ایجاد عفونت (از ابتدای تولد) در بدن وجود دارند. پاسخ ایمنی ذاتی، سریع و غیر اختصاصی بوده و در آن، سلول‌خاطره نداریم. اجزای ایمنی ذاتی، شامل سلول‌های اپی-تلیال پوست، سلول‌های مجرای گوارش، راه‌های تنفسی و غیره هستند که مانع ورود میکروب به داخل بدن می‌شوند. از سایر اجزای آن می‌توان به یک سری لوکوسیت‌های فاگوسیتی مانند نوتروفیل-ها، ماکروفاژها و نیز دندریتیک سل‌ها اشاره کرد. همچنین سلول‌هایی خاص به نام کشنده طبیعی (NK cells یا natural

استخوان (B cells) و آنتی‌بادی‌هایی که توسط آن‌ها تولید می‌شود، انجام می‌دهد.

ایمنی سلولی: در برابر میکروارگانیسم‌های داخل سلولی فعالیت می‌کند و به واسطه لنفوسیت‌های مشتق از تیموس (T cells) عملکرد خود را انجام می‌دهد.

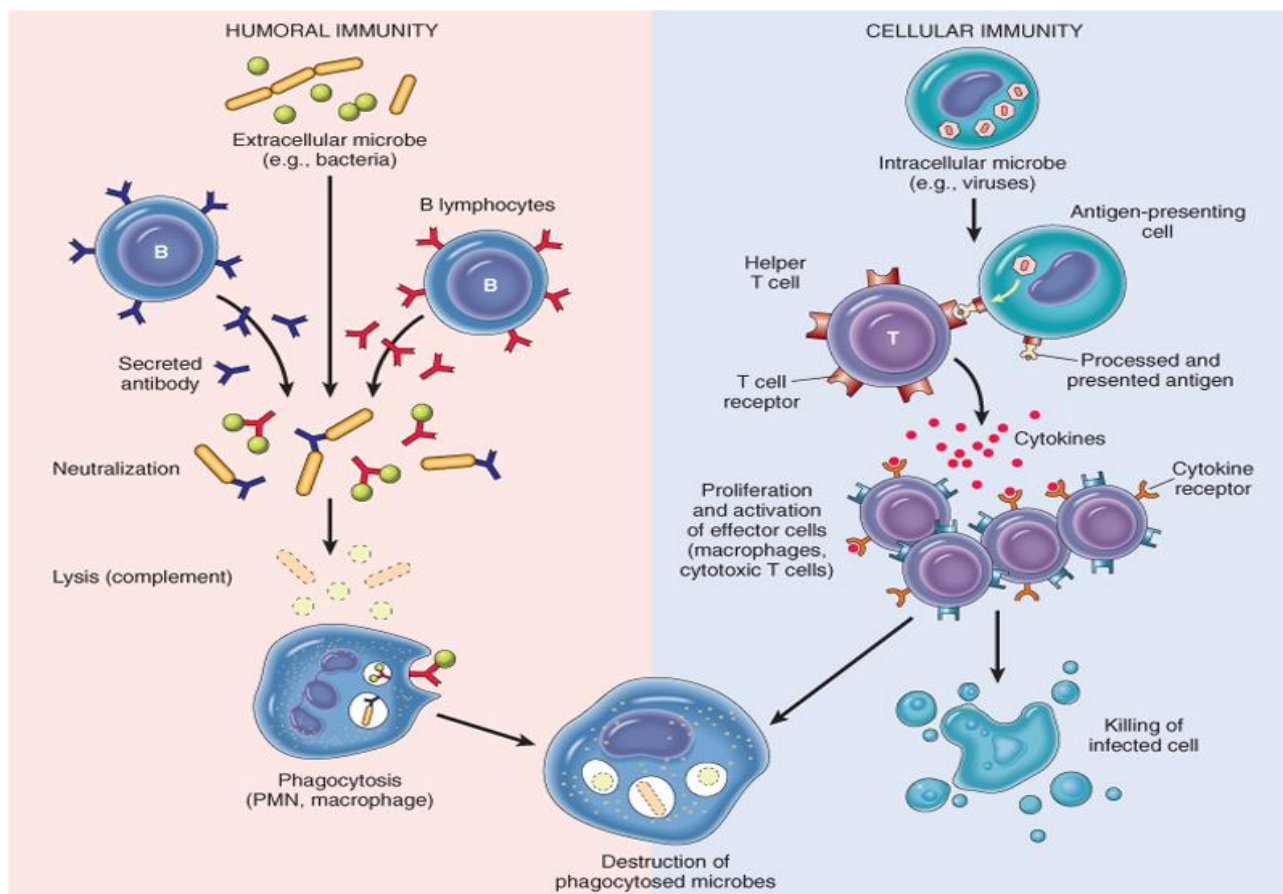
تصویر زیر دو بازوی سیستم ایمنی اکتسابی را نشان می‌دهد. در ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B آنتی‌بادی ترشح می‌کنند که با آنها میکروب‌های خارج سلولی را از بین می‌برند. در ایمنی سلولی، لنفوسیت‌های T نقش دارند که سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که منجر به فعالیت ماکروفاژها می‌شوند. ماکروفاژها میکروب‌های فاگوسیتوز شده را تخریب کرده و یا سلول آلوده به میکروب را از لیز می‌کنند.

به صورت نرمال، سیستم ایمنی اکتسابی یا تطابقی، در بدن خاموش است و از زمانی که میکروب وارد بدن می‌شود، شروع به فعالیت می‌کند (بر خلاف ایمنی ذاتی که همواره وجود دارد). اجزای تشکیل‌دهنده سیستم ایمنی تطابقی به طور عمده، لنفوسیت‌ها و محصولات‌شان هستند.

جزوه ۹۴: پایش ایمنی (Immune Surveillance): سیستم ایمنی دائماً بدن را بررسی می‌کند تا عوامل خارجی (اعم از آلرژن‌ها، میکروب‌ها و غیره) و سلول‌هایی که شروع به تغییرات نئوپلاستیک کرده‌اند را پیدا کرده و با آن‌ها مقابله کند.

دو نوع مختلف سیستم ایمنی تطابقی:

ایمنی هومورال: علیه میکروارگانیسم‌های خارج سلولی فعالیت می‌کند و این فعالیت را به واسطه لنفوسیت‌های مشتق از مغز

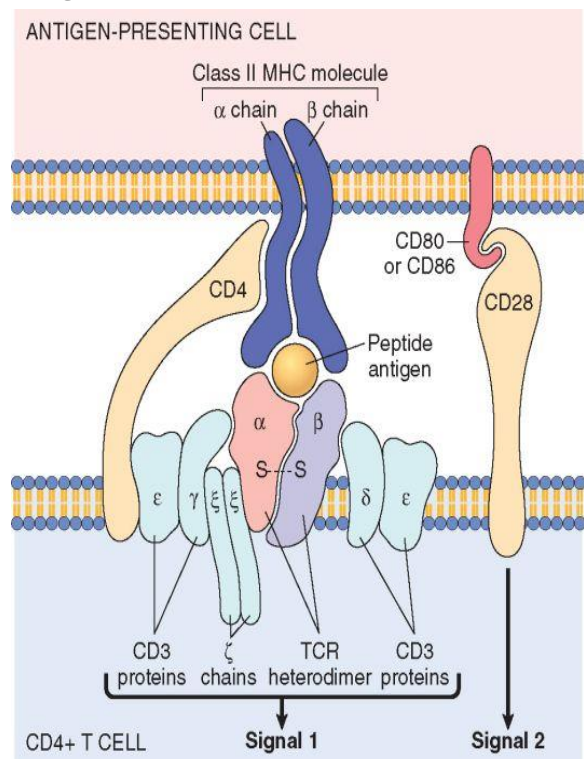


افزایش سن و سن و تحلیل رفتن تیموس، این ذخیره کاهش می‌یابد. بدین ترتیب، با افزایش سن، سیستم ایمنی تضعیف می‌شود.

لنفوسیت‌های T روی خود دارای T-cell receptor (TCRs) هستند که فقط قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را که به مولکول‌های MHC خودی (پروتئین‌های کمپلکس سازگاری بافتی) متصل شده‌اند، شناسایی می‌کنند یعنی عمده T cellها قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های آزاد در گردش خون نیستند. مولکول‌های MHC، آنتی‌ژن‌ها را به T cellها عرضه می‌کنند.

ساختار TCR:

در تصویر زیر، ساختار و نحوه عملکرد TCRها را مشاهده می‌کنید.



این گیرنده‌ها یک سری پروتئین‌های هتروداایمر شامل زنجیره‌های α و β هستند که با پیوند دی‌سولفیدی به هم متصل شده‌اند (نوع کم‌تر متداول TCR، متشکل از دو زنجیره γ و δ است). هر کدام از این زنجیره‌ها از ۴ بخش تشکیل شده است:

- یک ناحیه متغیر (V) که به یک پپتید خاص متصل شده و گیرنده مخصوص همان آنتی‌ژن خاص است.

لنفوسیت‌ها در گردش خون و بافت‌های لنفاوی (اغلب در بافت لنفاوی) وجود دارند. هر چند تقریباً تمام لنفوسیت‌ها از نظر بافت-شناسی شبیه به یکدیگرند، اما دارای عملکردهای متفاوتی هستند.

دو گروه عمده لنفوسیت‌ها، لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T هستند. بلوغ لنفوسیت‌های T در تیموس و لنفوسیت‌های B در مغز استخوان انجام می‌شود.

بالغ بر 10^{12} لنفوسیت در بدن انسان وجود دارد. این لنفوسیت‌ها توانایی شناسایی میلیونها آنتی‌ژن مختلف را دارند. علت این تنوع بسیار بالا به دلیل بازآرایی پیکری (somatic rearrangement) در داخل گیرنده‌های آنهاست. این بازآرایی باعث می‌شود گیرنده‌های مختلف روی لنفوسیت‌ها بروز پیدا کنند؛ به طوری که هر کدام از گیرنده‌ها بتوانند آنتی‌ژن‌های مختلفی را شناسایی کرده و علیه آنها وارد عمل بشوند.

لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T که تکامل‌شان در تیموس انجام می‌شود، جزء اصلی ایمنی سلولی بدن هستند و حدود ۶۰-۷۰٪ لنفوسیت‌های موجود در گردش خون را تشکیل می‌دهند. همچنین نوع اصلی لنفوسیت‌ها در غلاف‌های اطراف آتریولی طحال (PALS) و نواحی بین فولیکولی غدد لنفاوی هستند.

جزوه ۹۴: انواع T cellها:

Helper T cells: از طریق ترشح سایتوکاین‌ها، باعث فعال شدن ماکروفاژها، B cellها، سایر T cellها و غیره می‌شوند.

Cytotoxic T cells: سلول‌های توموری و سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برند.

Regulatory or suppressor T cells: در تنظیم و کنترل پاسخ‌های ایمنی نقش به سزایی ایفا می‌کنند. ارتباط مستقیمی بین عملکرد این سلول‌ها با سرطان و رد پیوند وجود دارد.

تیموس محل ذخیره naïve T cells (سلول‌های T بکر) است که تاکنون با آنتی‌ژن اختصاصی خود برخوردی نداشته‌اند. یک نوجوان با تیموس کامل شده، دارای ذخیره فراوانی از این سلول‌هاست که در اثر برخورد با آنتی‌ژن اختصاصی خود تقسیم شده و با تمایز یافتن، تعداد فراوانی effector T cells به وجود می‌آورند. با

صورت مشابه، به مولکول‌های MHC class I اتصال پیدا می‌کند. در حالت نرمال CD4ها بر روی حدود ۶۰٪ از سلول‌های T بالغ بروز پیدا می‌کنند؛ در حالی که CD8ها بر روی حدوداً ۳۰٪ سلول‌های T بیان می‌شوند. پس در یک فرد سالم و نرمال نسبت T cell های CD4+ به CD8+ حدوداً ۲ به ۱ است.

جزوه ۹۴: گیرنده‌های CD4 و CD8 به طور مستقیم در شناسایی آنتی‌ژن‌ها نقشی ندارند اما در اتصال سلول T به APCها و سایر سلول‌ها حائز اهمیت‌اند.

به سلول‌های CD4+، سلول‌های T helper هم می‌گویند زیرا این مولکول‌ها سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی و به ماکروفاژها در تخریب میکروب‌های فاگوسیتوز شده کمک می‌کنند. سلول‌های CD8+ می‌توانند سایتوکاین‌هایی ترشح کنند اما نقش اصلی آن‌ها در از بین بردن مستقیم سلول‌های آلوده به ویروس است؛ در واقع نقش اصلی آن‌ها کشتن سلول (cytotoxicity) است.

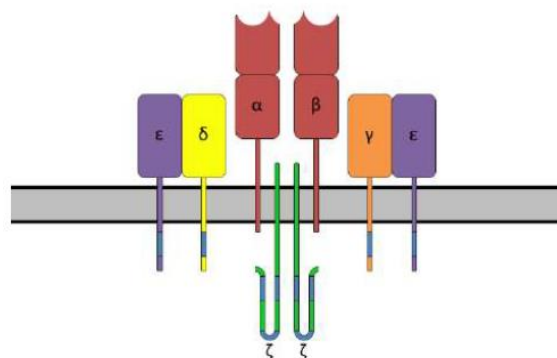
یک جمعیت دیگر از سلول‌های T وجود دارند که اصطلاحاً به آن‌ها سلول‌های $\gamma\delta$ گفته می‌شود. $\gamma\delta$ T cells تعداد کمی از سلول‌های T خون محیطی را تشکیل می‌دهند اما بیشتر در پوست، غشاهای مخاطی (مثل لوله گوارش و ریه) و اپی‌تلیوم اوروژنیاتل قرار دارند. TCRهای این سلول‌ها از هترودایمرهای زنجیره‌های γ و δ تشکیل شده است که از لحاظ ساختاری خیلی شبیه زنجیره‌های α و β هستند ولی کاملاً با آن‌ها یکسان نیستند. ویژگی این سلول‌های T این است که CD8 و CD4 را بروز نمی‌دهند (بنابراین برای شناسایی آنتی‌ژن نیاز به عرضه آن توسط MHC ندارند) و مولکول‌های غیر پروتئینی مثل لیپوگلیکان‌های باکتری‌ها (لیپوپلی‌ساکارید) را شناسایی می‌کنند. $\gamma\delta$ T cells و NK cells جزو سیستم ایمنی ذاتی محسوب می‌شوند نه ایمنی تطابقی؛ چون آنتی‌ژن‌های مشابه سیستم ایمنی تطابقی را شناسایی نمی‌کنند.

یکی دیگر از پروتئین‌های ثابت که روی سلول‌های T قرار دارد و از اجزای مهم آن‌ها محسوب می‌شود، CD28 است. APCها آنتی‌ژن را به T cell ها معرفی می‌کنند. CD28 به عنوان گیرنده مولکولی عمل می‌کند که باعث اتصال T cell به APC می‌شود؛ در واقع یک محرک همزمان است که سبب کنترل مهاجرت سلول‌های T به بافت‌های مختلف و تقویت چسبندگی آن‌ها به APCها می‌شود.

- یک قسمت ثابت (C) که انتقال‌دهنده پیام به داخل سلول است و در نتیجه منجر به بقیه فعالیت‌های سلول و از بین رفتن میکروب می‌شود.
- یک ناحیه آب‌گریز غشا
- یک ناحیه سیتوپلاسمی کوتاه

به واسطه همین کوتاه بودن دم سیتوپلاسمی، این گیرنده برای انتقال پیام، به یک سری مولکول کمکی (accessory) تحت عنوان کمک‌گیرنده (co-receptor) نیاز دارد. از جمله این کمک‌گیرنده‌ها می‌توان CD3 را نام برد که یک هترودایمر است.

در واقع، TCRها به صورت غیر کووالان به مجموعه‌ای از ۵ زنجیره پلی‌پپتیدی ثابت متصل می‌شوند (همان قسمت ثابتی که باعث انتقال سیگنال به داخل سلول و بقیه فعالیت‌ها می‌شود) که شامل پروتئین‌های γ ، δ و ϵ است. به این سه پروتئین اصطلاحاً کمپلکس مولکولی CD3 گفته می‌شود. در کنار آن‌ها، دو زنجیره مولکولی ζ قرار گرفته است. کمپلکس TCR (شامل TCR و کمک‌گیرنده‌های آن)، از TCR، دو CD3 (یکی از دو زنجیره δ و ϵ و دیگری از دو زنجیره γ و ϵ تشکیل شده است) و یک همودایمر متشکل از دو زنجیره ζ تشکیل شده است.



پروتئین‌های CD3 و زنجیره‌های ζ ، خودشان به پپتیدهای آنتی-ژنی متصل نمی‌شوند. همان‌طور که می‌بینید، پپتید آنتی‌ژنی به زنجیره‌های α و β متصل می‌شود.

T cell ها دو مولکول ثابت دیگر CD4 و CD8 نیز به عنوان مولکول co-receptor دارند که روی زیرگروه‌های مختلفی از سلول‌های T بروز پیدا می‌کنند. مولکول‌های CD4 روی سلول‌های T به قسمت‌های ثابت مولکول‌های MHC class II روی سلول-های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCها) متصل می‌شوند ولی CD8 به

انواع MHC:

همانطور که قبلاً اشاره شد، اکثر T cell ها (۹۵٪)، آنتی‌ژن‌هایی را که به صورت آزاد داخل گردش خون قرار گرفته‌اند، شناسایی نمی‌کنند؛ بلکه توانایی شناسایی آنتی‌ژن‌ها و پپتیدهایی را دارند که به مولکول‌های MHC متصل شده‌اند. نقش اصلی این مولکول‌ها، عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T است که منجر به فعالیت‌شان می‌شود.

تغییر در این مولکول‌ها، منجر به بیماری‌های ایمونولوژیک می‌شود. محصولات ژنی MHC بر اساس ساختار شیمیایی، توزیع بافتی و عملکردشان به سه گروه تقسیم می‌شوند:

- MHC class I که تحت عنوان HLA-A، HLA-B و HLA-C کدبندی شده و در سطح تمام سلول‌های هسته‌دار بدن بیان می‌شوند.
- MHC class II که توسط ژن‌های ناحیه HLA-D کد می‌شوند که خودشان دارای حداقل سه زیرگروه‌اند و به آن‌ها HLA-DP، HLA-DQ و HLA-DR گفته می‌شود. این گلیکوپروتئین‌ها در سطح APC ها بیان می‌شوند.
- MHC class III که شامل برخی از اجزای کمپلمان، بعضی سایتوکاین‌ها، HSP، TNF (پروتئین‌های شوک حرارتی) و یک سری لنفوتوکسین‌ها هستند.

جزوه ۹۴: در انسان، مولکول‌های MHC I و MHC II، به ترتیب، HLA-1 و HLA-2 هم نامیده می‌شوند.

HLA: Human Leukocyte Antigen

ژن‌های سازنده مولکول‌های MHC روی کروموزوم ۶ قرار دارند (به استثنای ژن سازنده β_2 مولکول MHC I که روی کروموزوم ۱۵ قرار دارد).

مولکول‌های MHC I:

این مولکول‌ها هتروداایمر بوده و دارای یک زنجیره سنگین α هستند که به یک پپتید غیرپلی‌مورف سبک به نام β_2 microglobulin متصل هستند. بر روی بخش خارج سلولی زنجیره α ، یک سری شکاف‌هایی قرار دارد که اسیدآمینوهای آنتی-

جزوه ۹۸: مولکول CD28 نقش رسیپتور را برای مولکول‌های کمک‌محرک (co-stimulator) ایفا می‌کند (به تفاوت دو واژه کمک‌محرک و کمک‌گیرنده دقت کنید). مولکول‌های کمک‌محرک در سطح APC ها وجود دارند.

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs):

برای شروع فعالیت T cell ها، نیاز به دو سیگنال است:

- ✓ سیگنال اول از طریق اتصال TCR سلول CD4+ یا CD8+ به آنتی‌ژن متصل به MHC منتقل می‌شود.
- ✓ سیگنال دوم یک محرک همزمان است که با اتصال CD28 به مولکول کمک‌محرک B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) روی سلول APC منتقل می‌شود.

حتماً باید سیگنال دوم اتفاق بیفتد و محرک همزمان ایجاد شود. در غیر این صورت، اگر این اتصال رخ نداده و فقط TCR به آنتی‌ژن متصل شود، T cell دچار آپوپتوز شده و غیر فعال می‌شود. در واقع همزمانی تحریک توسط رسیپتورها و CD28 است که منجر می‌شود T cell ها علیه آنتی‌ژن خاصی، سایتوکاین ترشح کنند ($IL-2$)، پرولیفرة (تکثیر) شده و شروع به فعالیت کنند.

جزوه ۹۴: APC ها (مثل دندریتیک سل‌ها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B)، هم MHC I و هم MHC II را در سطح خود دارند و مولکول‌های کمک‌محرک را نیز بیان می‌کنند. این سلول‌ها نقش بسیار مهمی در فعال‌سازی لنفوسیت‌های T ایفا کرده و به کمک مولکول‌های کمک‌محرک، سیگنال دوم را هنگام برخورد با سلول T ایجاد می‌کنند.

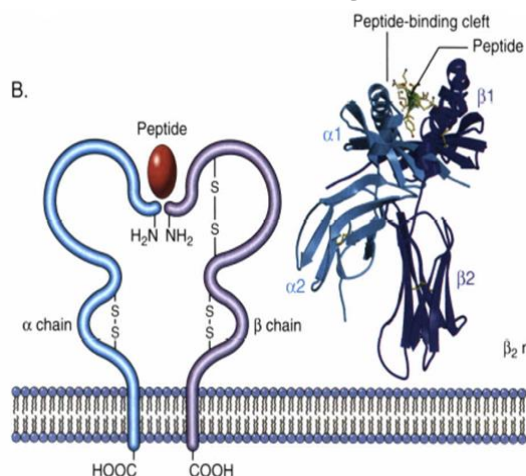
برای فعال شدن T cell، سه سیگنال لازم است:

(۱) شناسایی آنتی‌ژن به کمک مولکول‌های TCR، MHC، CD4 و CD8

(۲) اتصال کمک‌محرک‌ها به CD28

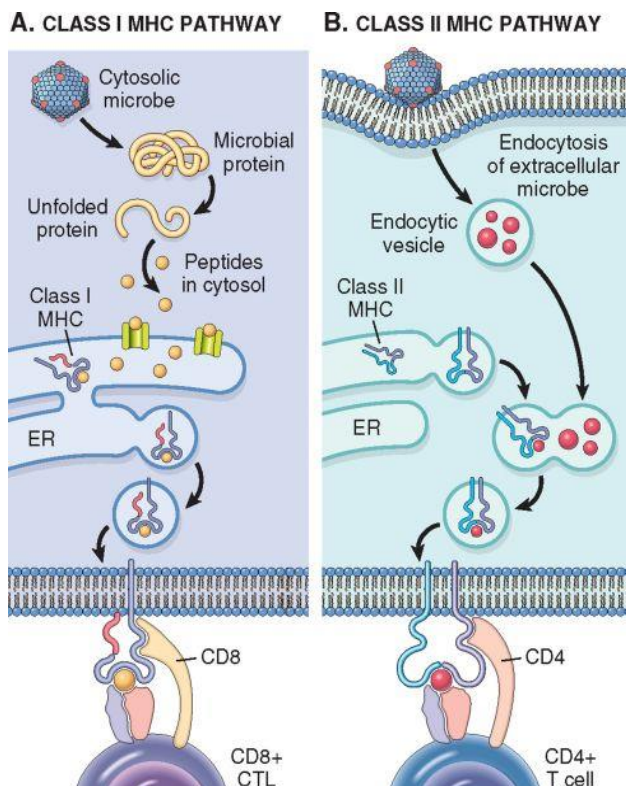
(۳) تولید سایتوکاین‌هایی مثل $IL-2$ که از T cell ترشح می‌شوند.

ذاتی عمدتاً روی APCها مخصوصاً دندریتیک سلها (DCs) و ماکروفاژها بروز پیدا می کنند.



به طور معمول، MHC II به پپتیدهای ساخته شده از پروتئین-های ساخته شده در خارج سلول متصل می شود (مثل باکتری های خارج سلولی) ولی MHC I به پپتیدهای ساخته شده در داخل سلول متصل می شود. در MHC II آنتی ژن را به T helper ها ($CD4^+$) عرضه می کند تا پاتوژن های خارج سلولی را بشناسند و پاسخ های لازم را در برابر آنها اعمال کنند.

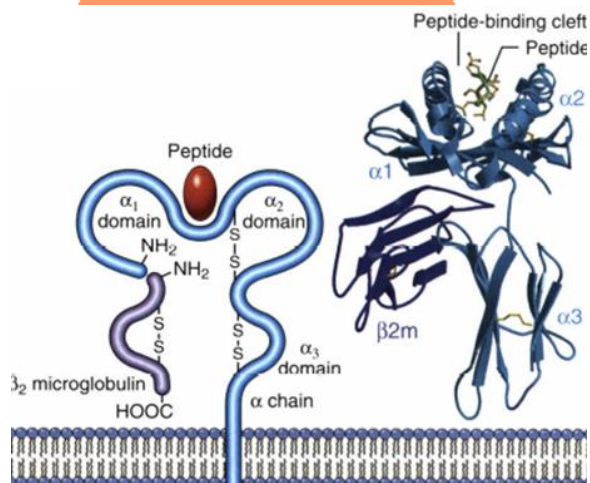
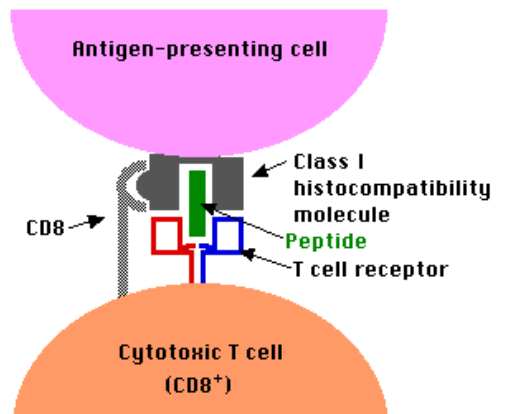
تفاوت MHC I با MHC II از لحاظ مسیر:



ژن برای عرضه به سلول های $CD8^+$ T در آنها قرار می گیرد. این زنجیره به سه دومین تقسیم می شود: α_1 ، α_2 و α_3

شکاف برای قرارگیری آنتی ژن، بین دومین های α_1 و α_2 واقع است.

در واقع مولکول های MHC I به پپتیدهای حاصل از پروتئین های ساخته شده در داخل سلول مثل آنتی ژن های ویروسی متصل شده و موجب فعالیت T cell های سیتوتوکسیک ($CD8^+$) می شوند. این مولکول ها تقریباً روی همه سلول های هسته دار وجود دارند.



مولکول های MHC II:

این مولکول ها نیز مانند MHC I، از واحدهای هتروداایمر تشکیل شده اند که شامل زنجیره های α و β است. اما این مولکول ها از دو زنجیره "متقارن" α و β تشکیل شده اند (این جا دیگر زنجیره سبک و سنگین نداریم؛ البته زنجیره α همچنان، کمی سنگین تر از زنجیره β است) که پپتید آنتی ژنیک در شکاف بین این دو قرار می گیرد (بین α_1 و β_1). برخلاف MHC I، توزیع بافتی سلول های بروزدهنده MHC II کاملاً محدود است. این مولکول ها به صورت

- دسته سوم، بیماری‌های متابولیک ارثی مثل نقص هیدروکسیلاز ۲۱ است که در جلسه بعد راجع به آن صحبت می‌کنیم. ارتباط این بیماری‌ها با HLA-BW47 ثابت شده است.

TABLE 6-1 Association of HLA with Disease

Disease	HLA Allele	Relative Risk
Ankylosing spondylitis	B27	90
Postgonococcal arthritis	B27	14
Acute anterior uveitis	B27	14
Rheumatoid arthritis	DR4	4
Chronic active hepatitis	DR3	13
Primary Sjögren syndrome	DR3	9
Type-1 diabetes	DR3	5
	DR4	6
	DR3/DR4	20

لنفوسیت‌های B

هم تولید و هم تکامل این لنفوسیت‌ها در مغز استخوان صورت می‌گیرد و به همین دلیل به آن‌ها لنفوسیت‌های مشتق از مغز استخوان (B cell) گفته می‌شود. B cell ها ۱۰ تا ۲۰ درصد لنفوسیت‌های خون محیطی را تشکیل می‌دهند (عمده لنفوسیت‌های خون محیطی، T cell ها هستند). اغلب لنفوسیت‌های B درون ارگان‌های لنفاوی مثل عقده‌های لنفاوی (LN)، طحال، لوزه-ها (tonsils) و در ارگان‌های خارج لنفاوی مثل بافت لنفاوی داخل GI قرار می‌گیرند. B cell ها وقتی فعال می‌شوند، به پلاسماسل تبدیل شده و آنتی‌بادی ترشح می‌کنند. پنج تایپ مختلف آنتی‌بادی توسط B cell ها ترشح می‌شوند که شامل IgA, IgG, IgM, IgE و IgD است. ۹۵٪ آنتی‌بادی‌های ترشحاتی، IgG, IgM و IgE هستند و به میزان خیلی کمتری IgA و IgD ترشح می‌شوند. IgD به خون ترشح نمی‌شود و به سطح سلول‌های B متصل می‌شود. آنتی‌بادی‌های IgM و IgD، به آنتی‌بادی‌های متصل به غشا معروف بوده و روی سطح تمام B cell های بالغ و naive حضور دارند (جزء متصل به Ag کمپلکس رسپتور B cell).

جزوه ۹۴: رسپتور هر B cell، همان آنتی‌بادی‌ای است که پس از تبدیل شدن به پلاسماسل، تولید و ترشح می‌کند.

شکل A: در مسیر MHC I، پپتیدها از پروتئین‌های سیتوزولی ساخته شده و به شبکه اندوپلاسمی (ER) منتقل می‌شوند تا در آن‌جا به مولکول‌های MHC I متصل شوند. کمپلکس پپتید – MHC I به سطح سلول منتقل شده و به سلول‌های T CD8+ عرضه می‌شود.

شکل B: در مسیر MHC II، پروتئین‌ها از خارج سلول به داخل وزیکول‌هایی وارد شده و درون آن‌ها به پپتیدهایی شکسته می‌شوند. سپس، وزیکول حاوب MHC II به آن‌ها پیوسته و بدین ترتیب، MHC II به پپتید آنتی‌ژنی متصل می‌شود. این وزیکول (فاگولیزوزوم) با غشای سلول ادغام شده و بدین صورت، کمپلکس پپتید – MHC II روی سطح سلول APC قرار می‌گیرد تا به سلول‌های T CD4+ عرضه شود.

بیماری‌های مربوط به HLA

علاوه بر نقش مولکول‌های MHC در تحریک سلول‌های T، این مولکول‌ها آثار مهمی بر تنظیم ژنتیکی پاسخ ایمنی دارند. در واقع یک فرد زمانی می‌تواند آنتی‌ژن خاصی را شناسایی کرده و به آن واکنش ایمنی نشان دهد که مولکول MHC ای را که می‌تواند به آن آنتی‌ژن متصل شود، به ارث برده باشد. به همین دلیل بسیاری از بیماری‌ها با انواع خاصی از HLA ارتباط دارند.

یک دسته‌بندی برای این بیماری‌ها انجام شده است:

- دسته اول، بیماری‌های التهابی شامل Ankylosing Spondylitis و تعداد زیادی آرتروپاتی‌های پس از عفونت-اند که ارتباطشان با HLA-B27 اثبات شده است.

جزوه ۹۴: بیماری Ankylosing Spondylitis، یک بیماری ناشی از خودایمنی است که باعث التهاب در مفاصل کمر و لگن می‌شود و از عوارض آن، جوش خوردن مهره‌ها به هم است. در صورت دارا بودن HLA-B27، احتمال ابتلا به این بیماری تا ۹۰ برابر افراد معمولی افزایش می‌یابد.

- دسته دوم، بیماری‌های خودایمنی‌اند که در جلسات بعد به آن‌ها پرداخته می‌شود و یک سری اندوکرینوپاتی‌هایی را شامل می‌شوند که ارتباطشان با برخی انواع HLA-DR اثبات شده است.

ساختمان BCR:

عملکردشان به این صورت است که جزو سیستم ایمنی ذاتی تلقی شده و سد اولیه دفاعی در برابر عفونت‌های ویروسی و سلول‌های توموری هستند. NK cell ها بدون این که قبلاً نسبت به عفونت حساس شده باشند، علیه آن فعالیت کرده و آن را از بین می‌برند (عفونت یا توموری شدن یک سلول را از کاهش بیان MHC آن متوجه می‌شوند). همچنین سایتوکاین‌هایی به نام اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$) ترشح می‌کنند که منجر به تحریک و فعالیت ماکروفاژهایی می‌شود. سپس ماکروفاژهای فعال شده، عوامل میکروبی را فاگوسیتوز کرده و آن‌ها را از بین می‌برند. در واقع NK cell ها یکی از سلول‌هایی هستند که در ایمنی اولیه بدن در برابر عوامل عفونی و میکروبی داخل سلولی فعالیت می‌کنند.

مارکرهایی که بر سطح‌شان قرار گرفته، شامل CD16 (رستپوری برای بخش ثابت IgG (Fc) در عملکرد ADCC) و CD56 است. از CD مارکرها برای شناسایی ماهیت سلول‌ها استفاده می‌کنیم.

ADCC: Antibody-dependent cellular cytotoxicity

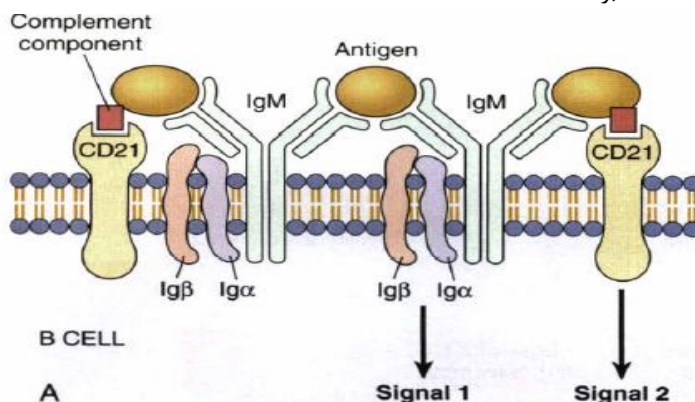
NK cell ها بر سطح‌شان گیرنده‌های تحریکی و مهارتی دارند.

تصویر زیر، کمپلکس گیرنده B cell (BCR complex) را نشان می‌دهد که شامل یک ایمونوگلوبولین سطحی (IgM یا IgD) است (در این تصویر، IgM). همچنین دو ایمونوگلوبولین دیگر به نام‌های $\text{Ig}\alpha$ و $\text{Ig}\beta$ داخل غشا قرار گرفته و پروتئین‌های پیام‌رسان هستند که سیگنال‌ها را به داخل سلول منتقل می‌کنند (مانند CD3 در TCR به آنتی‌ژن متصل نمی‌شوند ولی برای هدایت سیگنال ضروری‌اند). همچنین CD21 یک رستپور برای اجزای کمپلمان است که تحریک آن توسط سیستم کمپلمان، برای فعال شدن B cell ها لازم است.

CD21 همچنین یک گیرنده برای ویروس اپشتین‌بار (EBV) است که سلول‌های B را آلوده می‌کند.

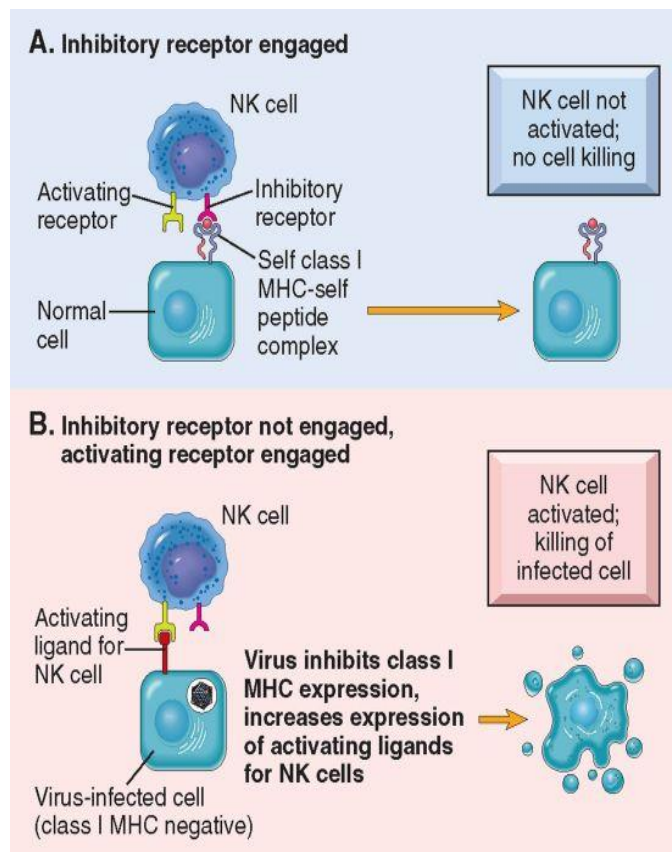
B cell ها مولکول‌های غیر پلی‌مورفیک (ثابت) دیگری را هم بیان می‌کنند که برای عملکردشان ضروری‌اند؛ مانند رستپورهای کمپلمان، رستپورهای Fe و CD40.

این سلول‌ها برای شناسایی آنتی‌ژن نیازی به MHC ندارند (برخلاف T cell ها).



سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells):

این سلول‌ها، ۱۵-۱۰ درصد لنفوسیت‌های خون محیطی را تشکیل می‌دهند. برخلاف T cell ها، TCR نداشته و برخلاف B cell ها، ایمونوگلوبولین ترشح نمی‌کنند. از لحاظ مورفولوژیک، کمی بزرگ‌تر از لنفوسیت‌های کوچک بوده و یک سری گرانول‌های آزروفیل در سیتوپلاسم‌شان دارند (و بنابراین به آن‌ها لنفوسیت‌های گرانولار بزرگ هم گفته می‌شود).



(اینترفرون) ترشح می‌کنند که از این طریق در کنترل تولید سلول‌های B و T، اندوتلیال و فیبروبلاست نقش دارند.

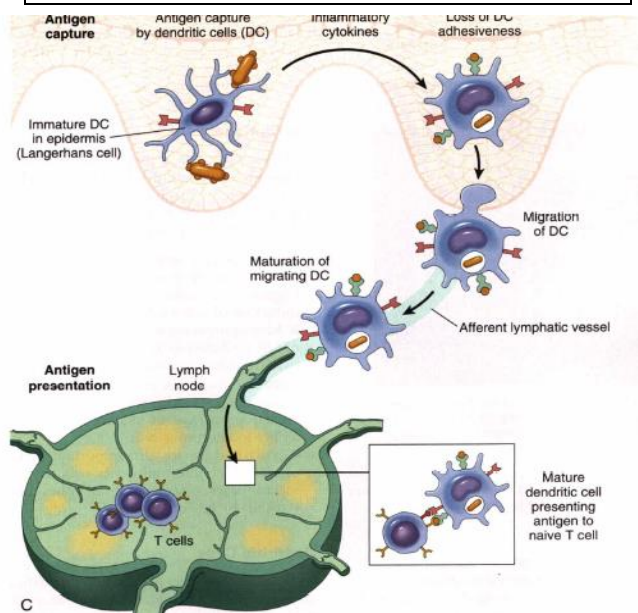
۳. نقش در ایمنی هومورال: میکروب‌هایی که توسط IgG یا C3b اپسونیزه (پوشیده) شده‌اند را فاگوسیتوز کرده و از بین می‌برند.

دندریتیک سل‌ها (DCs)

سلول‌های غیر فاگوسیتوز کننده سیستم ایمنی و مهم‌ترین APCها هستند که یک سری زائده سیتوپلاسمی ظریف به صورت دندانه دارند. انواع دندریتیک سل‌ها:

۱. Interdigitating DC (نام‌های معادل: conventional or myeloid DC): نمونه تیپیک این دسته، سلول‌های لانگرهانس است که در زیر اپی‌تلیوم پوست دیده می‌شوند (همچنین در مخاط و پارانشیم اعضا). روی سطح این دسته از سلول‌ها، یک سری رسپتور وجود دارند که می‌توانند با میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها باند شوند. این DCها مولکول‌های MHC class II را بیان کرده و همچنین مولکول‌های محرک B7-1 و B7-2 را در سطح خود دارند که منجر به فعالیت T helper cellها (CD4+ T cells) می‌شوند.

جزوه ۹۴: دندریتیک سل‌های نابالغی که هنوز آنتی‌ژنی را وارد خود نکرده‌اند، جزو ایمنی ذاتی به حساب می‌آیند، اما به محض بالغ شدن، جزو ایمنی اکتسابی محسوب می‌شوند.



گیرنده تحریکی NKG2D، با شناسایی مولکول‌های غیرعادی روی سلول‌های هدف (محصولات ویروس‌ها)، NK cell را برای کشتن سلول تحریک می‌کند.

گیرنده‌های مهارتی شامل رسپتورهای شبه‌ایمونوگلوبولینی (Ig-like) و خانواده CD94 لکترین‌ها (پروتئین‌های شناساگر کربوهیدرات‌ها)، توانایی شناسایی مولکول‌های MHC I خودی را دارند و در نتیجه اثر تحریکی NK cell مهار می‌شود تا علیه سلول‌های خودی فعالیت نکنند. برخی عفونت‌ها مثل عفونت‌های ویروسی و تومورها باعث عدم بروز مولکول‌های MHC class I می‌شوند و در نتیجه، این اثر مهارتی از روی NK cell برداشته شده و سلول‌های خودی آلوده به ویروس یا توموری، توسط NK cell از بین می‌روند.

جزوه ۹۴: گیرنده مهارتی، نسبت به گیرنده تحریکی (فعال کننده) اولویت دارد و در صورتی که گیرنده مهارتی، فعال باشد، گیرنده فعال کننده دیگر نمی‌تواند کاری انجام دهد. به طور کلی باید تعادلی بین این دو نوع گیرنده وجود داشته باشد تا NK cell بتواند وظایف خود را به بهترین نحو انجام دهد.

سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs):

ILCها، دسته‌ای از لنفوسیت‌ها هستند که TCR ندارند اما سایتوکاین‌های مشابه T helperها را ترشح می‌کنند که شامل TNF، IFN- γ ، IL-5 و IL-17 هستند (از لحاظ مورفولوژی و عملکردی، مشابه T cellها هستند اما TCR ندارند).

نکته: NK cellها هم جزو این دسته‌اند و مهم‌ترین سایتوکاینی که ترشح می‌کنند، IFN- γ است.

ماکروفاژها

ماکروفاژها از روش‌های مختلفی در ایجاد پاسخ ایمنی نقش دارند:

۱. تحریک یا القای ایمنی سلولی: ماکروفاژها میکروب‌هایی که فاگوسیتوز کرده‌اند را لیز کرده و از بین می‌برند و نقش عرضه آنتی‌ژن را ایفا می‌کنند؛ بدین صورت که آنتی‌ژن بر روی آن‌ها قرار گرفته و باعث تحریک T cell می‌شود.

۲. نقش مستقیم در ایمنی سلولی: باعث ازدیاد حساسیت تأخیری می‌شوند. همچنین یک سری از سایتوکاین‌ها مثل IFN

در مرحله اول، شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط لنفوسیت‌های اختصاصی (T یا B) انجام می‌شود.

یادآوری: شناسایی آنتی‌ژن توسط T cell به کمک APC و شناسایی آنتی‌ژن توسط B cell بی‌واسطه انجام می‌شود.

در مرحله دوم، تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها را داریم که باعث فعال شدن لنفوسیت می‌شوند.

مرحله بعدی، مرحله حذف آنتی‌ژن‌هاست که می‌تواند از دو طریق ایمنی هومورال و یا ایمنی سلولی اتفاق بیفتد.

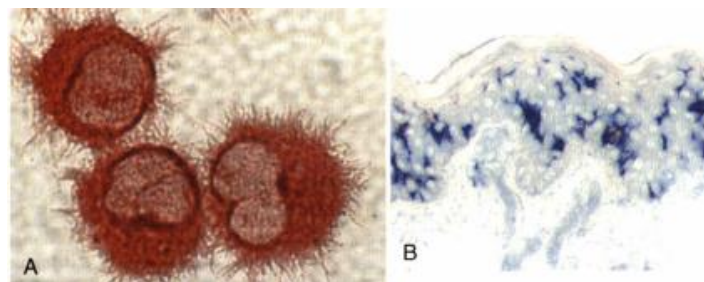
در ایمنی هومورال، حذف آنتی‌ژن از طریق تولید آنتی‌بادی است؛ بدین صورت که آنتی‌بادی به آنتی‌ژن متصل شده و منجر به غیرفعال شدن یا فاگوسیتوز شدن آن‌ها می‌شود.

۲. Follicular DC (FDC): در مرکز زایای (germinal center) فولیکول‌های لنفاوی (طحال یا غدد لنفاوی) حضور دارند. این دسته از DCها یک سری گیرنده برای دُم Fc آنتی‌بادی IgG و پروتئین‌های کمپلمان دارند. نقش این دسته از دندریت‌کسل‌ها عرضه آنتی‌ژن‌ها به آن دسته از لنفوسیت‌های B در فولیکول‌های لنفاوی است که بیشترین affinity را با آنتی‌ژن مربوطه دارند و بدین ترتیب سبب تسهیل و تقویت پاسخ ایمنی هومورال می‌شوند.

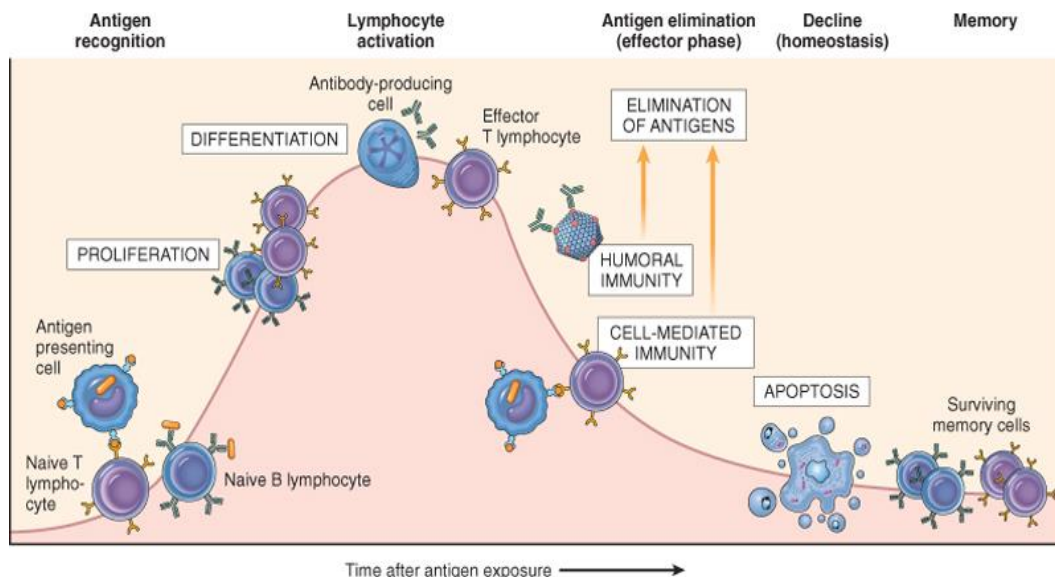
جزوه ۹۴: FDCها از پیش‌سازهای مغز استخوان مشتق نمی‌شوند.

۳. Plasmacytoid DC: شبیه پلاسماسل‌ها هستند و داخل خون و ارگان‌های لنفاوی حضور دارند. این DCها نسبت به دو DC دیگر اهمیت کمتری داشته و منبع اصلی تولید یک سایتوکاین IFN-I (اینترفرون نوع ۱) هستند که در مواجهه با ویروس، پاسخ التهابی ایجاد می‌کند.

مورفولوژی دندریتیک‌سل:



شکل زیر، مروری کلی بر پاسخ ایمنی تطابقی را نشان می‌دهد.



یک نوع از آن‌ها Effector هستند که علیه آنتی‌ژن فعالیت کرده و آن را از بین می‌برند. دسته دیگر، سلول‌های خاطره‌اند که باعث بروز شدیدتر پاسخ در مواجهه بعدی با آنتی‌ژن می‌شوند.

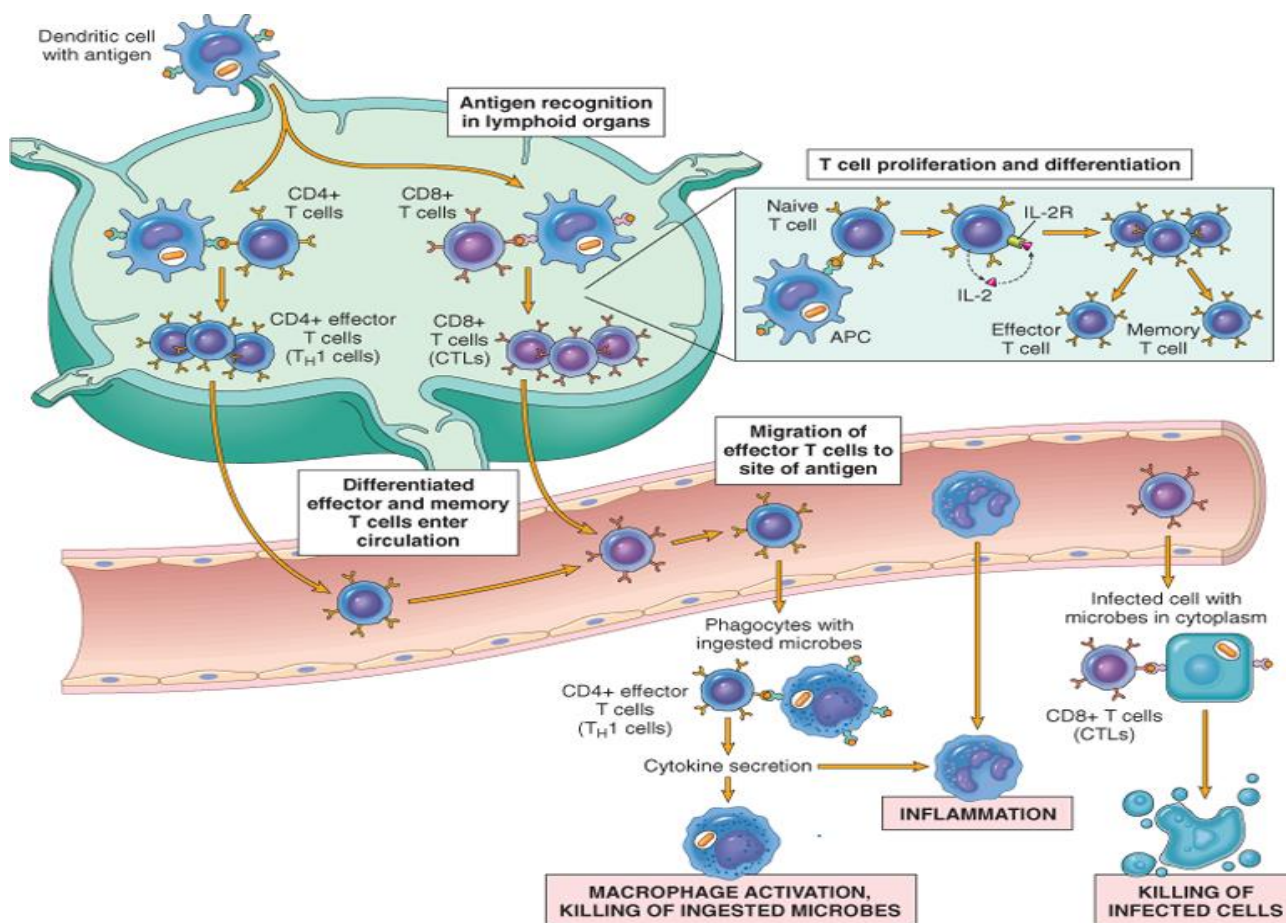
لنفوسیت‌های T بسته به اینکه CD4+ یا CD8+ باشند عملکرد متفاوتی دارند. لنفوسیت‌های CD4+ یا T helper ها، یک سری سایتوکاین ترشح می‌کنند که منجر به فعالیت ماکروفاژهایی می‌شوند که ذرات میکروبی را فاگوسیتوز کرده تا بتوانند آن‌ها را از بین ببرند که در نتیجه این فرآیندها، التهاب رخ می‌دهد.

T cell های CD8+ سایتوتوکسیک‌اند؛ یعنی خودشان به طور مستقیم به سلول‌هایی که توسط آنتی‌ژن بیگانه آلوده شده‌اند، حمله کرده و منجر به لیز شدن آن سلول‌ها می‌شوند

در ایمنی سلولی، حذف آنتی‌ژن با واسطه اتفاق می‌افتد؛ بدین صورت که APC آنتی‌ژن را به T cell پرزنت کرده و منجر به شناسایی آن می‌شود. نهایتاً این اتفاق تحریک و فعالیت ماکروفاژها و همچنین آپوپتوز و از بین رفتن سلول‌ها را در پی دارد.

در نهایت، اکثر لنفوسیت‌های فعال شده در برابر آن عامل میکروبی از بین می‌روند اما تعداد کمی از آن‌ها در خون باقی مانده و تبدیل به سلول‌های خاطره می‌شوند و سری بعدی که بدن با آن آنتی‌ژن مواجه شد، پاسخ شدیدتر و سریع‌تر از قبل خواهد بود. این همان مکانیسمی است که در واکسن از آن استفاده می‌شود.

شکل زیر، خلاصه‌ای از ایمنی سلولی را نشان می‌دهد. در مغز استخوان ساخته شده اما برای بالغ شدن به تیموس می‌رود. سپس به نوع CD4+ یا CD8+ متمایز شده و به خون محیطی آزاد می‌شود. وقتی این لنفوسیت‌ها با یک آنتی‌ژن مواجه می‌شوند، آن را شناسایی کرده، تحت تأثیر IL-2 تکثیر شده و ۲ نوع T cell تولید می‌شود.



یک روش مقابله با آنتیژن در ایمنی هومورال، این است که آنتی‌بادی تولیدی از پلاسماسل‌ها سبب خنثی شدن و غیرفعال شدن میکروب شود.

روش دیگر این است که IgM و IgG هر دو سیستم کمپلمان را از طریق مسیر کلاسیک فعال کنند که محصولات کمپلمان باعث فاگوسیتوز و تخریب میکروب‌ها می‌شوند.

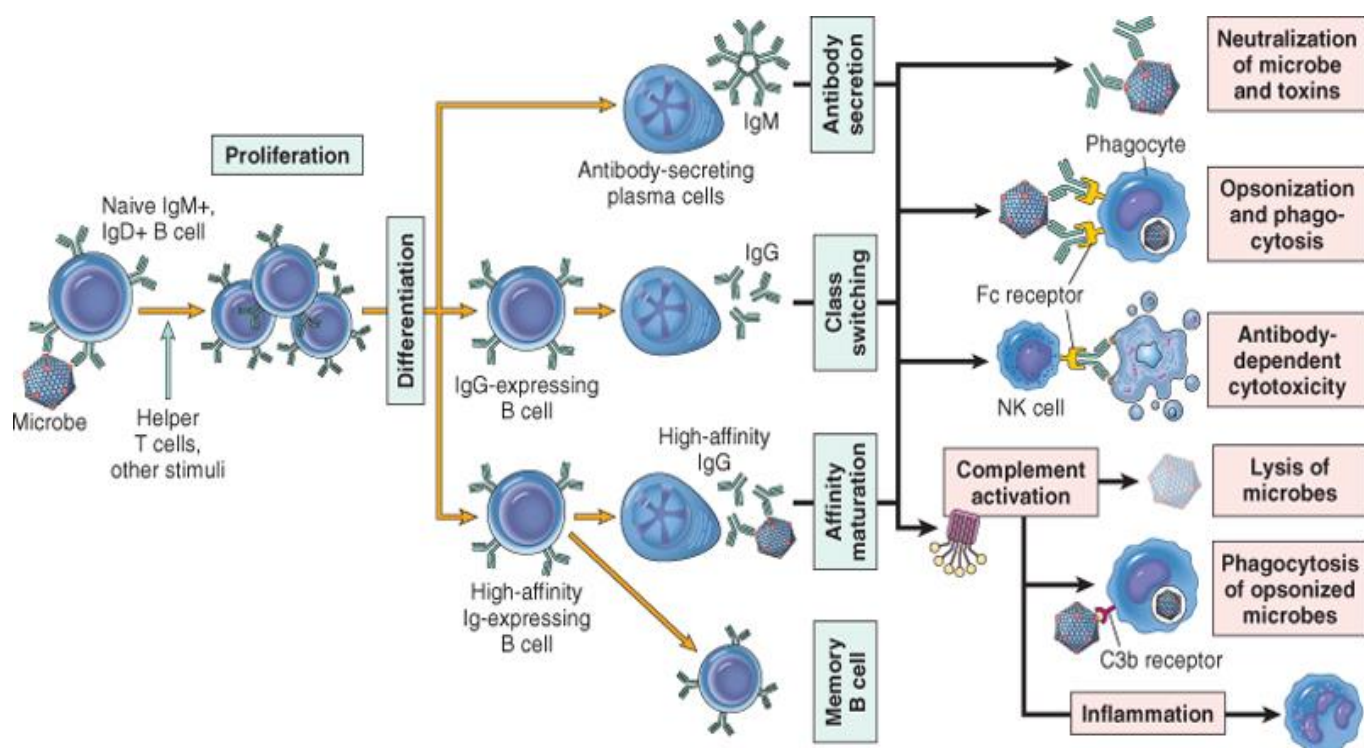
گفتیم که IgA به طور عمده داخل مخاط ترشح می‌شود و میکروب‌های موجود در مخاط گوارشی و تنفسی را خنثی می‌کند. IgE در عفونت‌های انگلی، انگل‌ها را پوشانده و آن‌ها را در دسترس ائوزینوفیل‌ها و ماست سل‌ها قرار می‌دهد.

یک سری از لنفوسیت‌های B هم تولید می‌شوند که همان سلول‌های خاطره‌اند، عمر طولانی داشته و تا سال‌ها بعد از عفونت در بدن باقی می‌مانند.

شکل زیر، مراحل ایمنی هومورال را نشان می‌دهد. ایمنی هومورال بعد از فعال شدن، به روش‌های مختلفی آنتیژن‌ها را از بین می‌برد.

لنفوسیت‌های B که روی سطح خود IgM و IgD دارند، پس از این که توسط T helper تحریک شدند، تکثیر پیدا کرده و تمایز می‌یابند.

IgM ممکن است به انواع Ig‌های دیگر تبدیل شود که هر کدام فعالیت‌های منحصر به خود را دارند؛ مثلاً یکی از کارهای IgG این است که باعث اُپسونیزاسیون (پوشیدن) میکروب‌ها می‌شود و بدین طریق، آن‌ها را هدف برای فاگوسیت قرار می‌دهد. فاگوسیت‌ها مثل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهایی که یک سری گیرنده برای انتهای Fc ایمونوگلوبین IgG دارند، به آن آنتیژن متصل شده و آن را از بین می‌برند.



سایتوکاین‌ها

سایتوکاین‌ها بر اساس فعالیت و عملکرد بیولوژیکی به ۲ دسته تقسیم می‌شوند:

(۱) سایتوکاین‌هایی که در التهاب و پاسخ ایمنی ذاتی دخیل‌اند (اولین پاسخ میزبان به میکروب‌ها و سلول‌های مرده). این سایتوکاین‌ها توسط ماکروفاژهای فعال‌شده، DCها، سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌ها، ماست‌سل‌ها و سایر انواع سلول‌ها ترشح می‌شوند. سایتوکاین‌های اصلی این گروه عبارتند از $IL-1$ ، TNF و $IL-2$ ، $IL-6$ ، $IFN-\gamma$ و $IL-23$ و بسیاری دیگر.

(۲) سایتوکاین‌هایی که در پاسخ‌های لنفوسیتی و در جریان ایمنی تطابقی فعالیت کرده و تنظیم‌کننده رشد، فعالیت و تمایز لنفوسیت‌ها هستند. این دسته از سایتوکاین‌ها توسط لنفوسیت‌های $CD4+$ (T helper) ترشح می‌شوند و شامل $IL-2$ و $IL-4$ هستند. همچنین در این دسته، $IFN-\gamma$ که باعث فعال شدن ماکروفاژها می‌شود و $IL-5$ که ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند، نیز جای دارند.

(۳) سایتوکاین‌هایی که منجر به تحریک خون‌سازی می‌شوند و به آن‌ها Colony stimulating factor (CSF) (فاکتور محرک کلونی) گفته می‌شود. از این سایتوکاین‌ها برای درمان بیماران هم استفاده می‌شود. بدین صورت که وقتی ترشح می‌شوند، منجر به افزایش خروج لوکوسیت‌ها از مغز استخوان می‌شوند که این‌ها جایگزین لوکوسیت‌هایی می‌شوند که در جریان پاسخ‌های ایمنی و واکنش‌های التهابی مصرف یا تخریب شده‌اند. همچنین این سایتوکاین‌ها رشد سلول‌های خونی جدید را با اثر بر سلول‌های مولد خون‌ساز، تحریک می‌کنند.

سایتوکاین‌ها، مولکول‌های پیام‌رسان سیستم ایمنی هستند. این مولکول‌ها، پلی‌پپتیدهایی با وزن مولکولی پایین هستند که توسط سلول‌های سیستم ایمنی (به ویژه لنفوسیت‌های فعال‌شده و ماکروفاژها) تولید می‌شوند و به عنوان یک سری واسطه‌های التهابی در پاسخ‌های ایمنی عمل می‌کنند.

سایتوکاین‌ها عملکرد مختلفی دارند اما همگی دارای یک سری ویژگی مشترک هستند: سایتوکاین‌ها معمولاً در پاسخ به تحریکات خارجی ناشی از عوامل میکروبی، شناسایی آنتی‌ژن و همچنین در پاسخ به ترشح سایر سایتوکاین‌ها سنتز می‌شوند.

از نظر عملکردی سایتوکاین‌ها به ۳ دسته تقسیم می‌شوند:

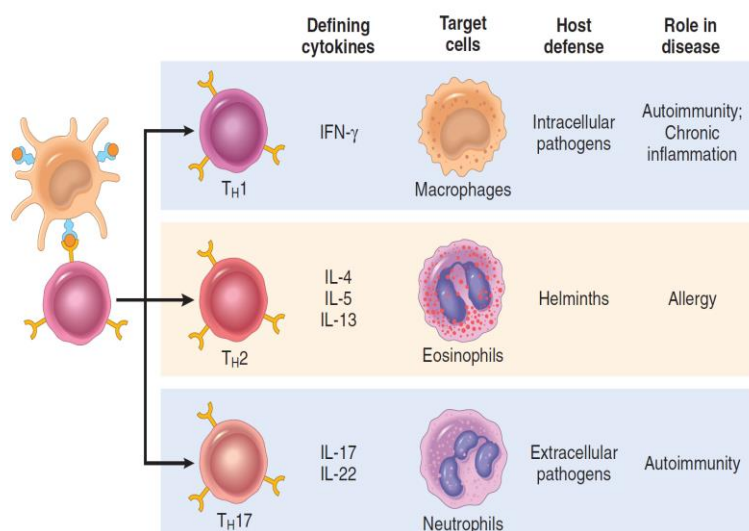
- ۱- اتوکرین: اثر روی خود سلول تولیدکننده
- ۲- پاراکرین: اثر روی سلول‌های مجاور سلول تولیدکننده
- ۳- اندوکرین: به خون ترشح شده و به سایر نقاط بدن می‌روند که این دسته نامتداول‌اند.

اثرات سایتوکاین‌ها خود به دو دسته پلئوتروپیک (pleiotropic) و زائد (redundant) تقسیم می‌شود.

pleiotropic: یک سایتوکاین با آثار متفاوت روی چند نوع سلول

redundant: یعنی چند سایتوکاین، با یک عمل مشابه

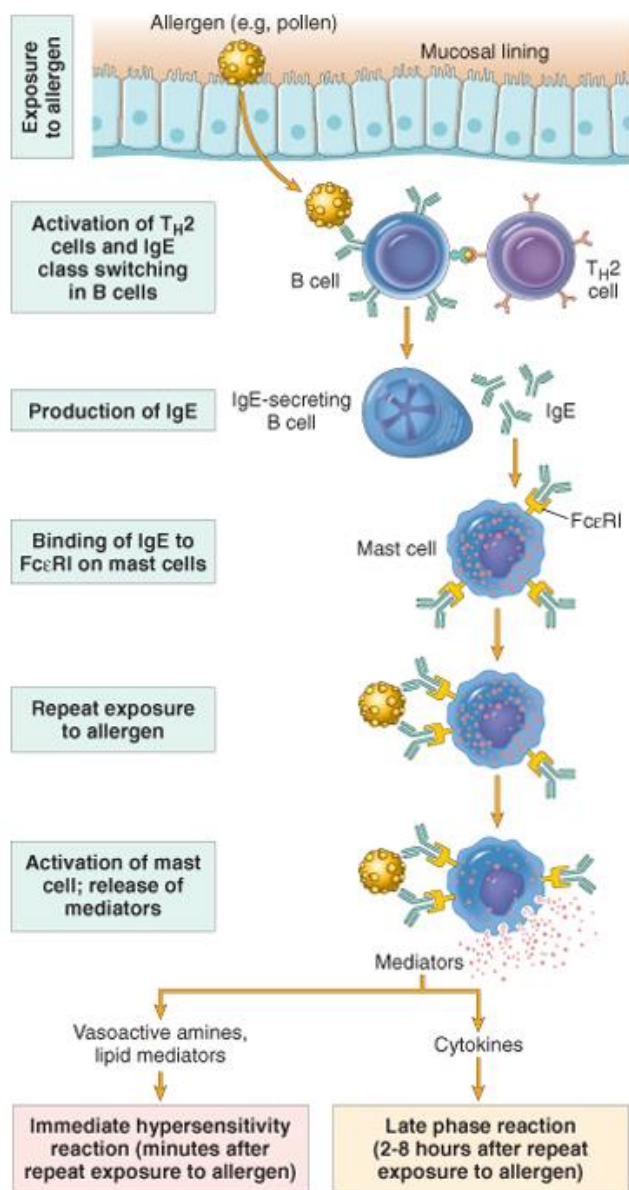
نام پیشین سایتوکاین‌ها، اینترلوکین بوده است؛ که نشان‌دهنده عمل این مولکول‌ها در جهت برقراری ارتباط بین لوکوسیت‌ها است.



لیزوزومال و تولید رادیکال‌های آزاد سمی، سبب آسیب بافتی می‌شوند.

۴) ازدیاد حساسیت با واسطه ایمنی سلولی یا ازدیاد حساسیت تیپ IV یا ازدیاد حساسیت تأخیری: T cell های حساس شده، سبب آسیب بافتی می‌شوند.

ازدیاد حساسیت فوری (تیپ I):



در واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I، یک سری توالی واکنش‌هایی داریم که منجر به واکنش افزایش حساسیت فوری و نیز تأخیری می‌شود. آلرژن‌ها ممکن است از طریق استنشاق، بلع، تزریق و غیره وارد بدن بشوند. در مرحله اول، طی برخورد با آلرژنی که قبلاً به

تا اینجا در مورد مکانیسم کلی سیستم ایمنی، انواع واکنش‌های ایمنی و سلول‌هایی که در این سیستم دخیل‌اند، صحبت کردیم. از این پس در مورد بیماری‌های سیستم ایمنی صحبت خواهیم کرد. این بیماری‌ها به ۴ دسته تقسیم می‌شوند.

۱. واکنش‌های ازدیاد حساسیت (hypersensitivity reactions): وقتی سیستم ایمنی نسبت به یک آنتی‌ژن خاص واکنش بیش از اندازه نشان می‌دهد.

۲. بیماری‌های خودایمنی (autoimmune diseases): در حالت عادی سیستم ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی فعالیت نمی‌کند اما در این بیماری‌ها، علیه آنتی‌ژن‌های خودی فعال می‌شود.

۳. سندروم‌های نقص ایمنولوژیک: به صورت اختصاصی راجع به بیماری ایدز صحبت می‌شود.

۴. آمیلوئیدوزیس (amyloidosis)

مکانیسم‌های واکنش‌های ازدیاد حساسیت

واکنش‌های افزایش حساسیت به ۴ دسته تقسیم می‌شوند که سه دسته اول به واسطه آنتی‌بادی و دسته چهارم به واسطه ایمنی سلولی ایجاد می‌شوند:

۱) ازدیاد حساسیت فوری یا ازدیاد حساسیت تیپ I: رهایش مواد وازواکتیو و اسپاسموژن که روی عروق و عضلات صاف عمل کرده و سایتوکاین‌هایی که سلول‌های التهابی را فراخوانی می‌کنند. مثال: آسم و اگزما

۲) ازدیاد حساسیت با واسطه آنتی‌بادی یا ازدیاد حساسیت تیپ II: آنتی‌بادی‌ها مستقیماً سبب آسیب به سلول‌ها از طریق فاگوسیتوز یا لیز آن‌ها و آسیب به بافت‌ها از طریق القای التهاب می‌شوند. یا این‌که آنتی‌بادی‌ها با عملکردهای سلولی تداخل پیدا کرده و سبب "بیماری بدون آسیب بافتی" می‌شوند.

۳) ازدیاد حساسیت با واسطه کمپلکس آنتی‌ژن-آنتی‌بادی یا ازدیاد حساسیت تیپ III: آنتی‌بادی به آنتی‌ژن متصل شده و التهاب را مستقیماً یا به واسطه فعال‌سازی کمپلمان القا می‌کند. لوکوسیت‌های فراخوانی‌شده (نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها)، با رهایش آنزیم‌های

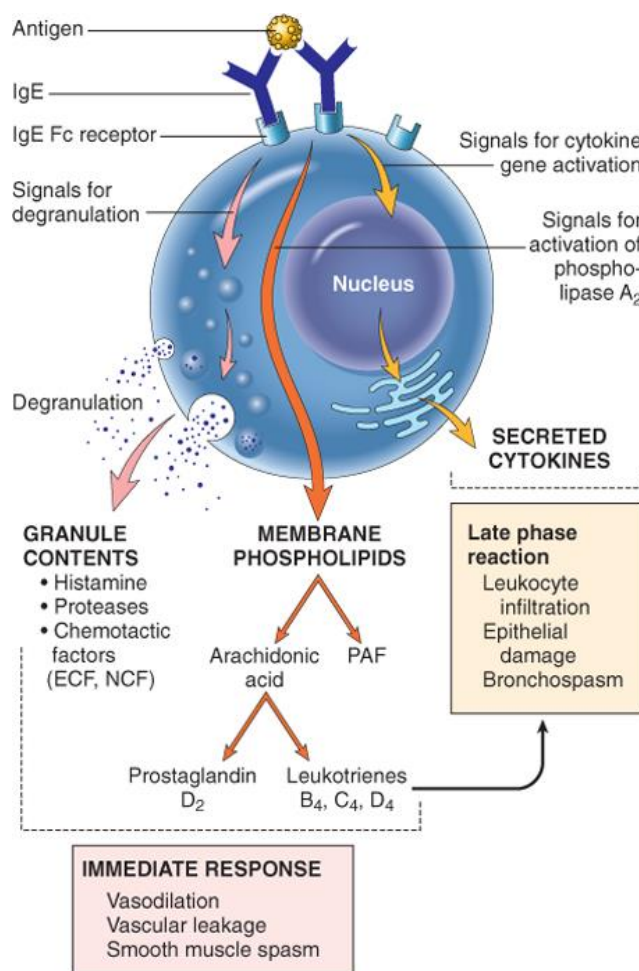
FC-ε وجود دارد که تمایل خیلی بالایی برای اتصال به بخش FC آنتی‌بادی IgE دارند (این گیرنده روی ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها هم دیده می‌شود). حتی وقتی سطح IgE سرم خیلی پایین است، این گیرنده‌ها همچنان توسط IgE اشغال می‌شوند. پس وقتی IgE خیلی در سرم افزایش پیدا می‌کند، منجر به تحریک این گیرنده‌ها و فعالیت ماست‌سل‌ها می‌شود. معادل خونی ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها هستند. اما نقش بازوفیل‌ها در واکنش افزایش حساسیت تیپ I مشخص نیست؛ چرا که کل این واکنش در داخل بافت انجام می‌شود نه در گردش خون.

در شکل سمت راست می‌بینید که وقتی که آلرژنی وارد بدن شده، سبب افزایش ترشح IgE شده، به IgE متصل شده و بعد این IgE به رسپتورهای خودش روی ماست‌سل‌ها متصل می‌شود و آن‌ها را تحریک می‌کند، ماست‌سل‌ها مدیاتورهای مختلفی را آزاد می‌کنند. این مدیاتورها داخل گرانول‌هایی هستند که در داخل ماست‌سل‌ها به غشای پلاسمایی متصل‌اند. همچنین برخی از آن‌ها مدیاتورهایی هستند که به تازگی ساخته شده و آزاد می‌شوند. یک سری از گرانول‌ها، حاوی هیستامین، پروتئازها و مواد کموتاکتیک هستند. همچنین موادی دیگر مثل آراشیدونیک اسید و PAF ساخته و ترشح می‌شوند.

سه گروه مدیاتورها در اثر فعال شدن ماست‌سل‌ها آزاد می‌شوند:

(۱) آمین‌های وازواکتیو یا آمین‌های بیولوژیک: مهم‌ترین-شان همان هیستامین است که چند ثانیه تا چند دقیقه بعد از فعال شدن آزاد می‌شوند. هیستامین باعث اتساع عروق، افزایش نفوذپذیری عروق، انقباض عضلات صاف و افزایش ترشح موکوز و غدد بینی، برونشی و گاستریک می‌شود که همه این‌ها منجر به بروز واکنش‌های آلرژیک می‌شوند. مواد دیگری مثل آدنوزین (منجر به انقباض برونش‌ها و مهار تجمع پلاکتی) و فاکتورهای کموتاکتیک نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها هم سایر محتویات گرانول‌های ماست‌سل‌ها هستند که به سرعت آزاد می‌شوند و در نتیجه، نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها را به ناحیه می‌کشانند. همچنین چند پروتئاز خنثی مثل تریپتاز از ماست‌سل‌ها آزاد می‌شوند که می‌توانند منجر به آسیب بافتی، تولید کینین‌ها و شکستن اجزای کمپلمان برای تولید فاکتورهای کموتاکتیک و التهابی دیگر (مثل

آن حساس شده، سلول‌های Th2 (T helper type II) در پاسخ به کموکاین‌های موضعی به محل آلرژیک فراخوانده شده و بیش از حد فعال می‌شوند و در نتیجه ترشح سایتوکاین IL-4 از آن‌ها، B cellها برای سوئیچ IgM به IgE تحریک می‌شوند. علاوه بر این، IL-5 (اوتاکسین) هم از Th2 ترشح می‌شود که منجر به فراخوانی ائوزینوفیل‌ها می‌شود. همچنین IL-3 ترشح می‌کنند که روی سلول‌های اپی‌تلیال اثر می‌کند تا منجر به تحریک ترشح موسین از آن‌ها شود. یکی از علائم بارز این نوع ازدیاد حساسیت، تنگی نفس است. یکی از علت‌های این تنگی نفس، ترشح زیاد از حد موکوز در راه‌های هوایی است. در این افراد سطح IgE سرم از بقیه خیلی بالاتر است!

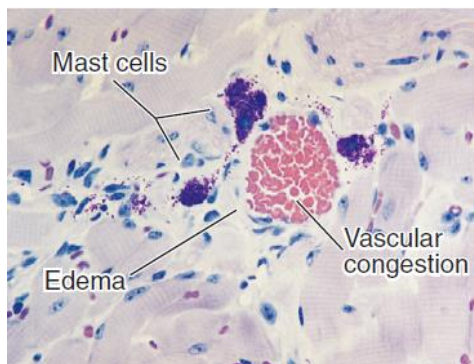


اتفاق بعدی که در واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I رخ می‌دهد، حساس شدن ماست‌سل‌ها توسط IgE است. ماست‌سل‌ها در مغز استخوان تولید شده و به صورت وسیع در بافت‌های بدن توزیع می‌شوند (عمدتاً در نزدیکی عروق و اعصاب و در قسمت‌های ساب-اپی‌تلیال). در سطح ماست‌سل‌ها یک سری گیرنده به نام گیرنده

جدول ۲-۴. خلاصه اثرات واسطه‌های ماست سل در افزایش حساسیت فوری (نوع ۱)

اثر	واسطه
اتساع عروقی، افزایش نفوذپذیری عروقی	هیستامین PAF
لکوترین‌های E ₄ , D ₄ , C ₄ پروتئازهای خنثی که کمپلمان و کینین را فعال می‌کنند. پروستاگلندین D ₂	
اسپاسم عضله صاف	لکوترین‌های E ₄ , D ₄ , C ₄ هیستامین پروستاگلندین‌ها PAF
ارتشاح سلولی	سایتوکاین‌ها (مانند کموکاین‌ها، TNF) لکوترین B ₄ فاکتورهای کموتاکتیک نوتروفیل و ائوزینوفیل (به صورت بیوشیمیایی تعریف نشده است)
PAF، فاکتور فعال‌کننده پلاکت، TNF، فاکتور نکروز توموری	

در جدول بالا به صورت خلاصه، عملکرد مدیاتورهای مترشحه از ماست سل‌ها آورده شده است. نهایتاً اتفاقی که می‌افتد اتساع عروق، افزایش نفوذپذیری عروق و در نتیجه، خروج مایع از داخل عروق و ادم بافتی است. اسپاسم عضلات صاف، موجب تنگی در راه‌های هوایی می‌شود. التهاب در آن ناحیه، در نتیجه سایتوکاین‌ها رخ داده و منجر به واکنش‌های آلرژیک در بدن می‌شود.



در تصویر بالا، ماست سل‌ها را داخل بافت می‌بینید که گرانول‌هایشان آزاد شده و سایتوکاین‌های مترشحه از آن‌ها، منجر به انبساط عروق می‌شوند. در کل، یک واکنش افزایش حساسیت به

C3a) شوند. این گرانول‌ها همچنین حاوی پروتئوگلیکان‌های اسیدی (هیپارین و کندروئیتین-سولفات) است که به نظر می‌رسد عملکرد اصلی آن‌ها عمل به عنوان ماتریکس ذخیره‌ای برای آمین‌ها باشد.

(۲) یک سری واسطه‌های لیپیدی که تازه ساخته می‌شوند نیز از ماست سل‌ها آزاد می‌شوند. ماست سل‌ها با روشی مشابه سایر لوکوسیت‌ها، پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها را سنتز و ترشح می‌کنند. یکی از نمونه‌های آن‌ها پروستاگلاندین D₂ (PGD₂) است که فراوان‌ترین واسطه تولید شده از مسیر سیکلواکسیژناز در ماست سل‌هاست که هم باعث برونکواسپاسم شدید و هم افزایش ترشح موکوز در راه‌های هوایی می‌شود. لکوترین B₄, C₄ و D₄ قوی‌ترین عوامل وازواکتیو و اسپاسموژن‌اند که منجر به انقباض خیلی شدید عروق می‌شوند. به عبارتی بر مبنای مولار، آن‌ها چند هزار بار فعال‌تر از هیستامین در انقباض برونش‌ها و افزایش نفوذپذیری عروق عمل می‌کنند.

(۳) یک سری سایتوکاین‌هایی نیز از ماست سل‌ها آزاد می‌شوند که اغلب در واکنش‌های تأخیری افزایش حساسیت تیپ I نقش دارند؛ مانند TNF و کموکاین‌هایی که لوکوسیت‌ها را فرا خوانده و فعال می‌کنند؛ مانند IL-4, IL-5, IL-13 که همه توسط Th2 تولید می‌شوند. IL-13 باعث افزایش موکوس در سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود.

جزوه ۹۴: پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها از فسفولیپیدهای غشایی منشاء می‌گیرند. این فسفولیپیدها توسط آنزیم فسفولیپاز به اسیدآراشیدونیک و Lyso-PAF تبدیل می‌شوند. آنزیم سیکلواکسیژناز باعث تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین و آنزیم لیپواکسیژناز موجب تبدیل اسیدآراشیدونیک به لکوترین‌ها می‌شود. در نهایت، Lyso-PAF به فاکتور فعال‌کننده پلاکتی (PAF) تبدیل می‌شود که سبب فعال شدن پلاکت‌ها و آثار التهابی بسیاری مثل کموتاکسی ائوزینوفیل‌ها و فعال و دگرانوله شدن نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها می‌گردد.

تظاهرات بالینی ازدیاد حساسیت تیپ I

یک واکنش حساسیت فوری می‌تواند به صورت یک اختلال سیستمیک یا یک واکنش موضعی رخ دهد:

زمانی که ورود آنتی‌ژن به صورت سیستمیک باشد مثل ورود آنتی‌ژن‌های پروتئینی به خون مثل سم زنبور یا تزریق بعضی داروها مثل پنیسیلین، شاهد واکنش‌های سیستمیک مثل آنافیلاکسی سیستمیک هستیم که می‌تواند کشنده باشد.

اما اگر به صورت موضعی باشد، علائم مختص همان محل است؛ مثل:

- تورم پوستی در همان محل (آلرژی‌های پوستی و کهیر)
- آبریزش بینی و اشک (rhinitis آلرژیک و conjunctivitis)
- تب پنجه (hay fever) یا همان rhinitis آلرژیک
- آسم برونشial
- گاستروانتریت آلرژیک (آلرژی غذایی) و اسهال
- آنژیوادم

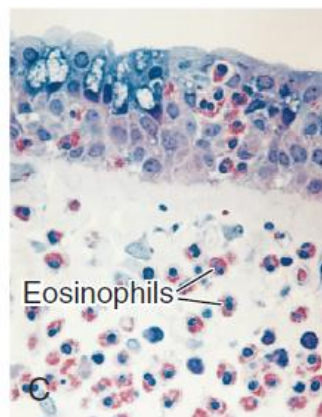
استعداد به ازدیاد حساسیت تیپ I موضعی به صورت ژنتیکی کنترل می‌شود و اصطلاحاً به آن‌ها "آتوپی" گفته می‌شود که نشان‌دهنده یک استعداد خانوادگی به چنین واکنش‌های موضعی است.

آنافیلاکسی سیستمیک:

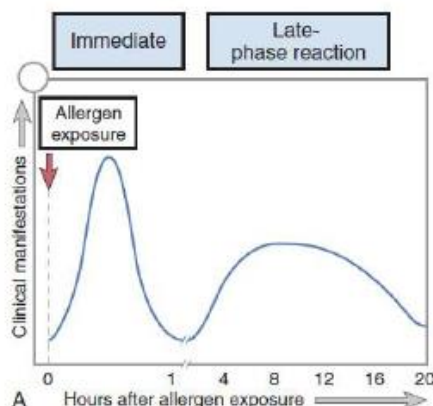
- شوک عروقی
- ادم وسیع
- اختلالات تنفسی (بعد از ورود پروتئین‌های خارجی (آنتی‌سرم)، هورمون‌ها، آنزیم‌ها، پلی‌ساکاریدها و داروها به خون)
- خارش، کهیر و اریتمای پوستی و به دنبال آن، انقباض برونش‌ها و تنگی نفس
- ادم حنجره که سبب گرفتگی صدا شده و ممکن است منجر به انسداد راه‌های تنفسی فوقانی بشود.
- علائم GI: استفراغ، کرامپ‌های شکمی و اسهال
- در صورت عدم مداخله، به دلیل اینکه اتساع عروق به صورت سیستمیک، فرد دچار افت فشار خون و شوک آنافیلاکتیک می‌شود که منجر به مرگ بیمار می‌شود.

صورت حاد و فوری داریم که به همراه اتساع عروق، نشت مایع و انقباض عضلات صاف، معمولاً بین ۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از مواجهه با آلرژن ظاهر می‌شود. در طی ۶۰ دقیقه هم معمولاً این حالت بهبود یافته و فروکش می‌کند. در واکنش افزایش حساسیت تیپ I، مرحله دوم تأخیری هم وجود دارد که معمولاً ۲ تا ۸ ساعت بعد از شروع علائم ظاهر می‌شود و حتی ممکن است چند ساعت هم طول بکشد. علت آن همان سائتوکاین‌ها و التهاب در ناحیه است که منجر به تخریب بافتی و آسیب به سلول‌های اپی‌تلیال در آن ناحیه می‌شود. این آسیب توسط نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها، به-خصوص Th2 اتفاق می‌افتد.

ائوزینوفیل‌ها را در تصویر زیر مشاهده می‌کنید که بیشتر در فاز تأخیری افزایش حساسیت تیپ I نقش دارند.



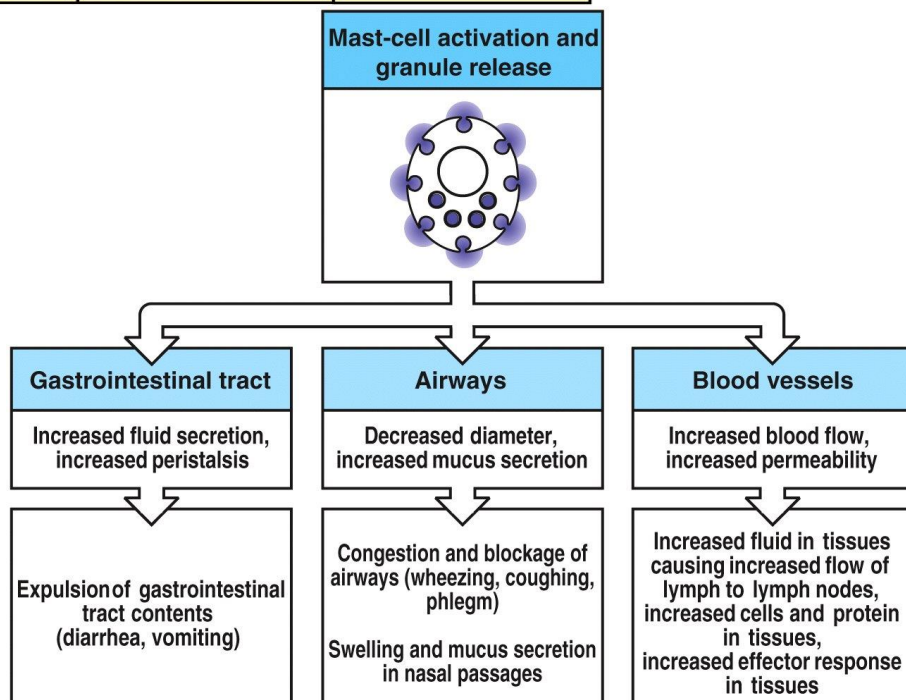
جزوه ۹۴: در فاز تأخیری که تا ۲۴ ساعت بعد ادامه می‌یابد، ائوزینوفیل‌های بیشتری به محل کشانده می‌شوند. در این حالت اپی‌تلیوم آسیب می‌بیند و برونش‌ها منقبض می‌شوند. واکنش‌های فاز تأخیری (دیر هنگام) آلرژی را با واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری (تیپ IV) اشتباه نگیرید!

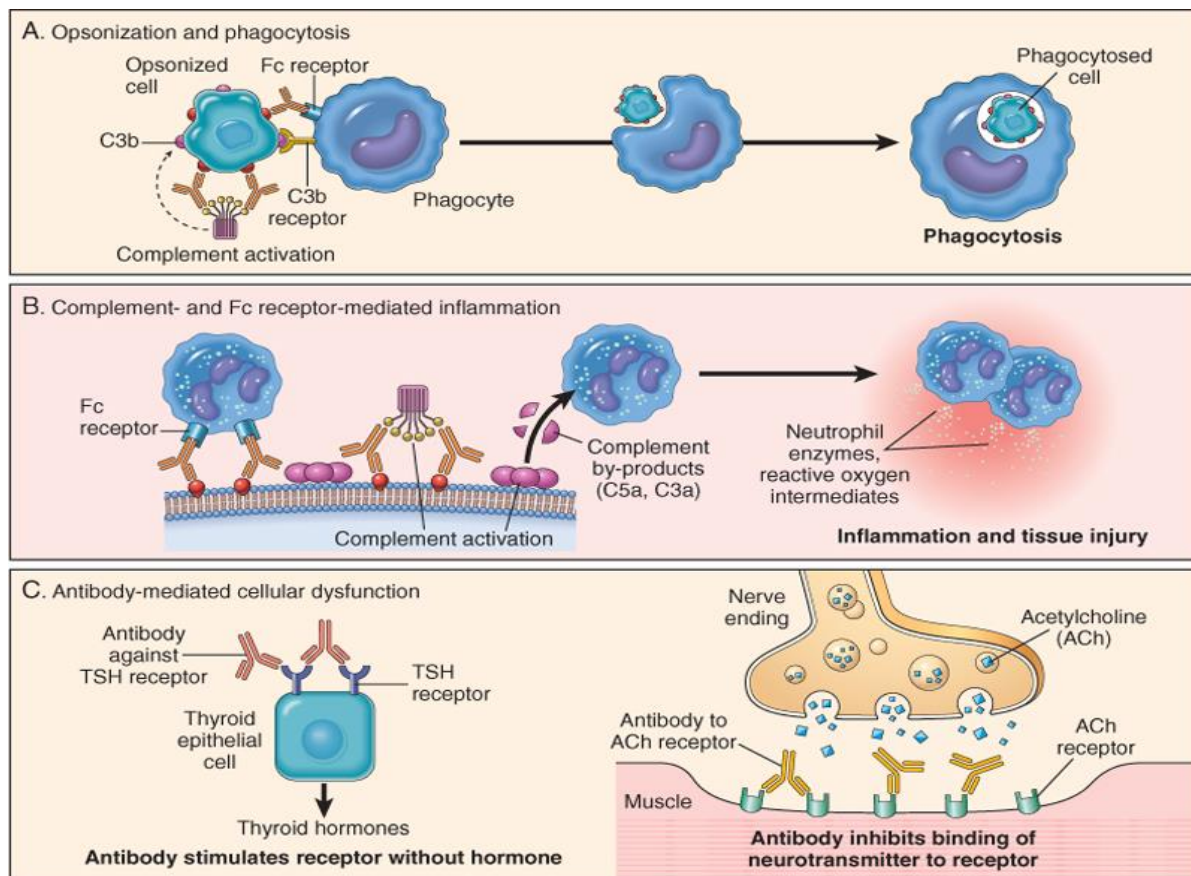


درمان این سندرومها اغلب به صورت داروهای ضد التهابی مثل کورتون‌ها انجام می‌شود. بسته به این‌که آلرژن چگونه وارد بدن می‌شود، ممکن است کورتون‌های استنشاقی یا داروهای سیستمیک تجویز شوند.

جدول زیر به صورت خلاصه، سندروم‌های ناشی از واکنش‌های آلرژیک با واسطه IgE را نشان می‌دهد. rhinitis آلرژیک به صورت فصلی خیلی رایج است (به دلیل آلرژن‌های موجود در هوا) و افراد دچار آبریزش بینی و عطسه و سرفه می‌شوند. آلرژی غذایی به صورت نادر ممکن است به شوک آنافیلاکتیک منجر شود.

IgE-mediated allergic reactions			
Syndrome	Common allergens	Route of entry	Response
Systemic anaphylaxis	Drugs Serum Venoms Peanuts	Intravenous (either directly or following oral absorption into the blood)	Edema Increased vascular permeability Tracheal occlusion Circulatory collapse Death
Acute urticaria (wheal-and-flare)	Animal hair Insect bites Allergy testing	Through skin	Local increase in blood flow and vascular permeability
Allergic rhinitis (hay fever)	Pollens (ragweed, timothy, birch) Dust-mite feces	Inhalation	Edema of nasal mucosa Irritation of nasal mucosa
Asthma	Danders (cat) Pollens Dust-mite feces	Inhalation	Bronchial constriction Increased mucus production Airway inflammation
Food allergy	Tree nuts Peanuts Shellfish Milk Eggs Fish	Oral	Vomiting Diarrhea Pruritis (itching) Urticaria (hives) Anaphylaxis (rarely)





همولیتیک دارند، اسپلینوکتومی (برداشتن طحال) یکی از روش‌های درمانی محسوب می‌شود (با کاهش میزان لیز اریتروسیت‌ها).

جزوه ۹۴: ناسازگاری‌های خونی، اریتروبلاستوز جنینی، برخی انواع آنمی همولیتیک و واکنش‌های بدن به بعضی داروها در این دسته قرار می‌گیرند.

۲) التهاب (شکل B): آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن‌های سلولی یا بافتی، سیستم کمپلمان را از طریق مسیر کلاسیک فعال می‌کنند. وقتی سیستم کمپلمان فعال شود، التهاب و آسیب بافتی در آن بافت آغاز می‌شود و سلول‌ها با استفاده از اجزای کمپلمان و التهابی آن ناحیه تخریب می‌شوند. باز هم نوتروفیل‌ها نقش داشته و آنزیم‌ها و مدیاتورهای reactive oxygen را آزاد می‌کنند که منجر به التهاب و آسیب سلولی و بافتی می‌شوند.

جزوه ۹۴: سندروم گودپاسچر و پمفیگوس ولگاریس در این دسته قرار می‌گیرند.

۳) اختلال عملکرد سلولی وابسته به آنتی‌بادی (شکل C): آنتی‌بادی بر ضد گیرنده سلول، آسیبی به سلول نمی‌زند و باعث ایجاد التهاب

ازدیاد حساسیت با واسطه آنتی‌بادی (تیپ II):

در این واکنش، آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های علیه سلول و یا بافت فعالیت می‌کنند.

سه مکانسیم کلی در این تیپ ازدیاد حساسیت وجود دارد:

۱) اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز (شکل A تصویر بالا): یکی سری سلول‌های در حال گردش (نه ثابت) مثل اریتروسیت‌ها و پلاکت‌ها توسط اتوآنتی‌بادی‌ها پوشیده می‌شوند. در واقع همان آنتی‌بادی‌هایی که علیه آنتی‌ژن‌های سلولی ساخته شده‌اند، این سلول‌ها را اپسونیزه می‌کنند و باعث می‌شوند با یا بدون همراهی با پروتئین‌های کمپلمان، مورد حمله فاگوسیت‌ها (مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) قرار بگیرند و بدون هیچ‌گونه التهاب یا آسیب سلولی، از بین بروند. زیرا این فاگوسیت‌ها یک سری گیرنده برای بخش Fc آنتی‌بادی‌های IgG دارند و در نتیجه، به راحتی به آن‌ها متصل شده و آن‌ها را می‌بلعند. این سلول‌های اپسونیزه شده با آنتی‌بادی، توسط طحال هم از جریان خون محیطی برداشته می‌شوند. به همین دلیل، در مریض‌هایی که ترومبوسایتوپنی خودایمن یا آنمی

یک مثال دیگر از ازدیاد حساسیت تیپ II با مکانیسم سوم، بیماری گریوز (Graves' disease) است. در گریوز، آنتی‌بادی‌هایی علیه گیرنده هورمون TSH (هورمون محرک تیروئید) سلول‌های تیروئیدی ساخته می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها مثل TSH عمل کرده و منجر به تحریک سلول‌های تیروئیدی و ترشح هورمون‌های تیروئیدی (تیروکسین) می‌شوند و فرد دچار هایپر تیروئیدیسم خودایمنی می‌شود.

در جدول زیر، مثال‌هایی از ازدیاد حساسیت تیپ II را می‌بینید.

Table 4-3 Examples of Antibody-Mediated Diseases (Type II Hypersensitivity)

Disease	Target Antigen	Mechanisms of Disease	Clinicopathologic Manifestations
Autoimmune hemolytic anemia	Red cell membrane proteins (Rh blood group antigens, I antigen)	Opsonization and phagocytosis of erythrocytes	Hemolysis, anemia
Autoimmune thrombocytopenic purpura	Platelet membrane proteins (GpIIb/IIIa integrin)	Opsonization and phagocytosis of platelets	Bleeding
Pemphigus vulgaris	Proteins in intercellular junctions of epidermal cells (epidermal desmoglein)	Antibody-mediated activation of proteases, disruption of intercellular adhesions	Skin vesicles (bullae)
Vasculitis caused by ANCA	Neutrophil granule proteins, presumably released from activated neutrophils	Neutrophil degranulation and inflammation	Vasculitis
Goodpasture syndrome	Noncollagenous protein (NC1) in basement membranes of kidney glomeruli and lung alveoli	Complement- and Fc receptor-mediated inflammation	Nephritis, lung hemorrhage
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell wall antigen; antibody cross-reacts with myocardial antigen	Inflammation, macrophage activation	Myocarditis
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor	Antibody inhibits acetylcholine binding, downmodulates receptors	Muscle weakness, paralysis
Graves disease (hyperthyroidism)	TSH receptor	Antibody-mediated stimulation of TSH receptors	Hyperthyroidism
Insulin-resistant diabetes	Insulin receptor	Antibody inhibits binding of insulin	Hyperglycemia, ketoacidosis
Pernicious anemia	Intrinsic factor of gastric parietal cells	Neutralization of intrinsic factor, decreased absorption of vitamin B ₁₂	Abnormal myelopoiesis, anemia

مبحث انواع T helper ها توسط استاد تدریس نشدند.

در صورت علاقه به مطالعه، به صفحات ۹ و ۱۰ جلسه نهم

جزوه ۹۴ مراجعه کنید.

در آن ناحیه نمی‌شود؛ بلکه در عملکرد سلول، ایجاد اختلال یا بی‌نظمی می‌کند. مثلاً میاستنی گراویس یک واکنش افزایش حساسیت تیپ II است؛ به این صورت که یک سری آنتی‌بادی‌هایی باعث مهار انتقال عصبی - عضلانی می‌شوند. در واقع، این آنتی-بادی‌ها به گیرنده‌های استیل‌کولین عضله متصل شده و فعالیت آن‌ها را مهار می‌کنند. در نتیجه، انتقال عصبی به واسطه استیل-کولین به خوبی صورت نمی‌گیرد و فرد دچار ضعف عضلانی می‌شود.

پاتولوژی عمومی



جلسه دهم: اصول اولیه ایمنوپاتولوژی (۲)

مدرس: دکتر بوذری

نویسندگان: مریم نجفی راشد، رسول پژمان، میرمحمد رفیع پور، امیرحسین رنجبری، آیدین اسکندری، حسنا نبیونی

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

ازد یاد حساسیت کمپلکس ایمنی (تیپ III):

مکانسیم اصلی این بیماری ها، تشکیل و رسوب کمپلکس آنتی ژن- آنتی بادی (کمپلکس ایمنی) در ارگان های مختلف بدن است. این کمپلکس، پس از تشکیل در خون و نیز گردش در جریان خون، در دیواره رگ ها رسوب کرده و سپس به دنبال آن، شروع فرآیند التهاب حاد و فعال سازی سیستم کمپلمان اتفاق می افتد که باعث تخریب و آسیب بافتی خواهد شد.

نکته: معمولاً کمپلکس های Ag-Ab در گردش خون تشکیل شده و در عروق خونی بافت ها و ارگان های مختلف رسوب می کنند اما گاهی هم این کمپلکس ها در مناطق خارج عروقی (محل حضور آنتی ژن) تشکیل می شوند که به آن ها، کمپلکس های ایمنی *in situ* گفته می شود.

آنتی ژن هایی که سبب بروز این مشکل می شوند، هم می توانند اگزوزن (میکروبی) باشند هم اندوزن (نوکلئوپروتئین ها یا آنتی ژن- های خارج شده از سلول های بدن). اگر اندوزن باشند، موجب بیماری خودایمنی می شوند.

نکته: بسیاری از بیماری های خودایمنی در این دسته (کمپلکس آنتی ژن- آنتی بادی) قرار می گیرند.

کمپلکس "آنتی ژن- آنتی بادی" باید چه ویژگی هایی داشته باشد تا سیستم ایمنی آن را پاتوژن محسوب کند؟

(۱) کمپلکس به حالت پایدار برسد (حضور طولانی مدت).

(۲) مقدار کمپلکس ها زیاد باشد و به تبع آن، سیستم ایمنی فرصت حذفشان را پیدا نکند. البته اگر مقدارش کم باشد نیز پاتوژن محسوب خواهد شد، اما فاگوسیت شده و منجر به ازدیاد حساسیت نمی شود.

(۳) کمپلکس ها معمولاً در اولین عرضه (single exposure) مشکلی ایجاد نمی کنند؛ بلکه در second exposure است که مشکل ساز می شوند (مثل روندی که در آلرژی مطرح است).

(۴) به طور معمول، کمپلکس های کوچک و متوسط مشکل سازند نه کمپلکس های بزرگ (مهم ترین مورد). طبیعتاً داشتن کمپلکس های بزرگتر در خون به این معنی است که مقدار آنتی بادی بیشتری علیه آنتی ژن اولیه هم سنتز شده است و IgG Fc receptor آزاد

بیشتری برای فاگوسیت ها فراهم است؛ در نتیجه فاگوسیت های طحال و کبد این کمپلکس ها را راحت تر شناسایی و منهدم می کنند.

عوامل اثرگذار بر روی کمپلکس آنتی ژن- آنتی بادی:

(۱) شارژ (بار الکتریکی) کمپلکس

(۲) Avidity (قدرت اتصال) به آنتی بادی

(۳) شرایط همودینامیک بستر عروق: برای مثال، شانس رسوب کمپلکس های ایمنی در عروقی که جریان خون در آن ها کم است و یا آسیب دیده اند، بیشتر است.

کمپلکس ها تمایل بیشتری برای رسوب در کلیه، مفاصل و عروق خونی کوچک در بسیای بافت های بدن دارند؛ زیرا در این محل ها بستر خوبی برای رسوب فراهم است.

در صورت رسوب کمپلکس آنتی ژن- آنتی بادی در هر یک از محل های مذکور، به ترتیب، شاهد بیماری های گلو مرونفریت در کلیه، ساینوویت در مفاصل (همان آرتریت روماتوئید) و واسکولیت در عروق خواهیم بود. علت تمایل بیشتر به رسوب در کلیه و مفاصل، فشار بالای همودینامیک (فشار خون بالا) مرتبط با عملکرد پالایشی (فیلتراسیون) گلو مریل و سینوویوم است.

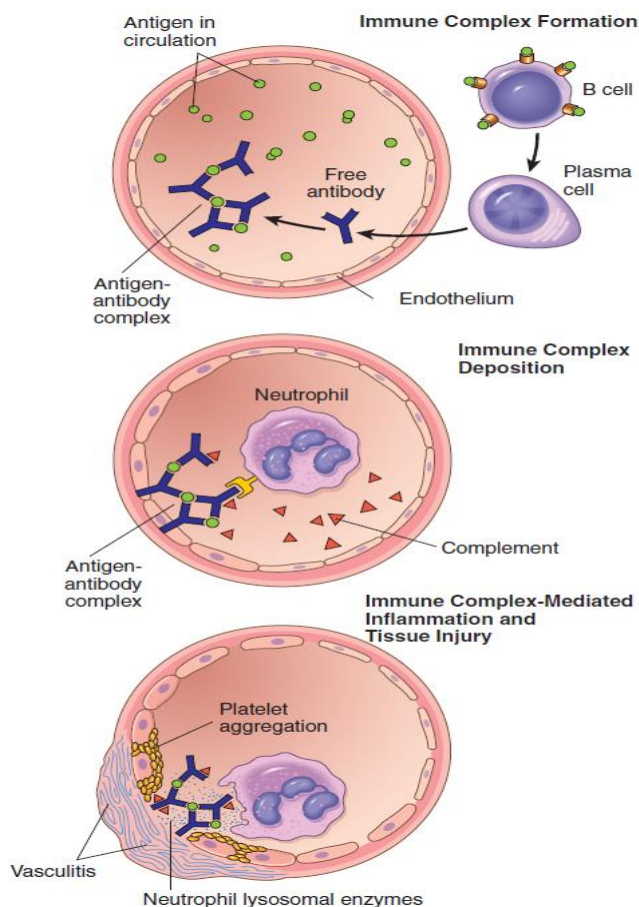
برای کمپلکس هایی که گردش خون را ترک کرده و در دیواره عروق و یا خارج آن ها رسوب می کنند، باید افزایش نفوذپذیری عروق رخ دهد. در واقع، کمپلکس های ایمنی به لوکوسیت ها و ماست سل ها توسط گیرنده های Fc و C3b متصل شده و رهایش مدیاتورهایی را تحریک می کنند که سبب افزایش نفوذپذیری عروق می شوند.

جزوه ۹۴: رسوب کمپلکس آنتی ژن - آنتی بادی:

B cell ها به پلاسماسل تبدیل می شوند. سپس پلاسماسل ها آنتی- بادی تولید کرده و آنتی بادی ها با آنتی ژن ها کمپلکس تشکیل می دهند. کمپلکس شروع به رسوب در جداره رگ می کند و در مرحله بعدی موجب بروز التهاب می شود، سپس aggregation اتفاق می افتد و فاکتور هاگمن هم فعال میشود که این دو سبب تشکیل لخته های کوچک و ایسکمی موضعی می شوند، نوتروفیل ها و کمپلمان شرکت کرده و در نهایت جدار عروق در ناحیه ای که رسوب صورت گرفته، دچار نکروز فیبرینوئید می شود.

مراحل را طی می کنند که منجر به فعال شدن سیستم کمپلمان و نوتروفیل ها و ماکروفاژها و در نهایت، ایجاد ضایعه التهابی می شود.

(۳) فاز سوم: آغاز واکنش التهابی در محل رسوب کمپلکس ها - این فاز، معمولاً ۱۰ روز پس از آن که آنتی ژن وارد بدن شد، اتفاق می افتد. مریض دچار یک سری علائم مانند تب، کهیر، درد مفاصل، بزرگ شدن غدد لنفاوی و پروتئینوری می شود. وقتی که نمونه برداری صورت بگیرد و از لحاظ پاتولوژیک این ضایعات مورد بررسی قرار بگیرند؛ ممکن است واسکولایتیس (التهاب جداره عروق)، گلومرونفریت (آسیب درون گلومرول ها همراه با وجود سلول های التهابی) یا آرتریت (التهاب مفاصل) تشخیص داده شود. در واقع در مرحله سوم که کمپلمان و نوتروفیل ها و ماکروفاژها فعال می شوند، آسیب بافتی و التهاب داریم.



در تصویر بالا، مراحل آسیب به طور شماتیک نشان داده شده است:

مرحله اول نشان دهنده تشکیل کمپلکس آنتی ژن- آنتی بادی در داخل عروق است که با افزایش نفوذپذیری جداره عروق، این

رسوب این کمپلکس های ایمنی هم علائم سیستمیک و هم علائم موضعی در پی دارند.

بیماری های کمپلکس ایمنی

بیماری های کمپلکس ایمنی سیستمیک: کمپلکس های ایمنی، داخل عروق تشکیل شده و در بسیاری ارگان ها رسوب می کنند. مثال: بیماری سرم حاد (Acute Serum Sickness) در اثر ورود یک آنتی ژن (سرم پروتئین بیگانه)، بعد از گذشت حدود ۵ روز، آنتی بادی سنتز شده و تشکیل کمپلکس را خواهیم داشت. حدود روز دهم علائم بالینی ظاهر می شود و چون بیماری سیستمیک است، طبیعتاً علائم آن هم سیستمیک است (تب، کهیر، درد مفاصل، بزرگ شدن غدد لنفاوی و پروتئین در ادرار (پروتئینوری)).

رایبند: بیماری سرم حاد، سردسته بیماری های کمپلکس ایمنی سیستمیک است؛ این بیماری اولین بار در انسان زمانی توصیف شد که مقدار فراوانی از سرم بیگانه جهت ایمن سازی غیرفعال برایش تجویز شده بود، مانند افرادی که سرم اسبی حاوی آنتی بادی ضد دیفتری دریافت می کردند. این بیماری در حال حاضر به ندرت دیده می شود. به طور مثال، از موارد امروزی بیماری می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. تزریق گلوبولین آنتی تیموسیت اسبی یا خرگوشی جهت درمان آنمی آپلاستیک یا رد پیوند
۲. بیماران دچار مارگزیدگی که در پروسه درمانی آن ها از آنتی بادی ضد سم تولید شده در حیوانات استفاده می شود.

خلاصه مراحل کمپلکس ایمنی سیستمیک:

(۱) فاز اول: تشکیل کمپلکس ایمنی در گردش خون - همان طور که گفتیم، تقریباً ۵ روز پس از آن که آنتی ژن خارجی وارد بدن شد، آنتی بادی ها علیه آن ساخته می شوند. در یک بدن نرمال، واکنش آنتی ژن - آنتی بادی اتفاق می افتد ولی همان طور که گفتیم، تعداد کمپلکس ها اندک است و بنابراین فاگوسیتوز شده و از بین می روند.

(۲) فاز دوم: رسوب کمپلکس ها در بافت ها - اما اگر تعداد زیادی کمپلکس ایمنی وجود داشته باشند، در جریان خون باقی مانده و در نهایت، داخل عروق مختلف بدن رسوب می کنند و یک سری

مکانیسم‌های آسیب بافت، صرف نظر از الگوی توزیع، یکسان‌اند اما سلسله اتفاقات و شرایط منجر به تشکیل کمپلکس‌های ایمنی سیستمیک و موضعی، متفاوت‌اند.

✓ **سؤال:** در کدام یک از بیماری‌های زیر مکانیسم آسیب بافتی عمدتاً افزایش حساسیت نوع سوم است؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۱ و مشابه دندانپزشکی اسفند ۹۳ و پزشکی شهریور ۹۴)

(۱) Goodpasture's Disease
(۲) Glomerulonephritis Post-Streptococcal
(۳) Tuberculosis
(۴) Transplant Rejection

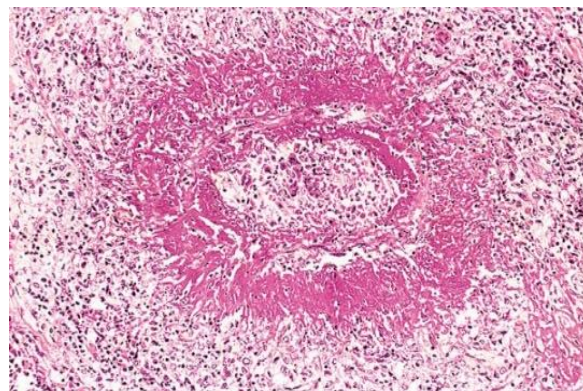
پاسخ: گزینه ۲

در جدول زیر مثال‌های دیگری از بیماری‌های ازدیاد حساسیت تیپ III آورده شده است که اکثرشان سیستمیک‌اند؛ مثل بیماری لوپوس اریتماتوز (بعداً مفصل راجع به آن صحبت می‌کنیم و می‌گوییم که آنتی‌ژن‌های درگیر در آن، آنتی‌ژن‌های هسته‌ای‌اند). گلومرولونفریت متعاقب عفونت استرپتوکوکی در گلو، ممکن است ضایعاتی در کلیه و ارگان‌های دیگر ایجاد کند. پلی‌آرتریت ندوزا، آرتریت راکتیو، بیماراس سرم و واکنش آرتوس (واسکولیت پوستی) هم جزو این دسته بیماری‌ها هستند.

Examples of Immune Complex-Mediated Diseases

Disease	Antigen Involved	Clinicopathologic Manifestations
Systemic lupus erythematosus	Nuclear antigens	Nephritis, skin lesions, arthritis, others
Poststreptococcal glomerulonephritis	Streptococcal cell wall antigen(s); may be "planted" in glomerular basement membrane	Nephritis
Polyarteritis nodosa	Hepatitis B virus antigens in some cases	Systemic vasculitis
Reactive arthritis	Bacterial antigens (e.g., <i>Yersinia</i>)	Acute arthritis
Serum sickness	Various proteins, e.g., foreign serum protein (horse anti-thymocyte globulin)	Arthritis, vasculitis, nephritis
Arthus reaction (experimental)	Various foreign proteins	Cutaneous vasculitis

کمپلکس‌ها درون دیواره عروق و یا داخل ارگان‌های مختلف رسوب پیدا می‌کنند و از طریق فعال کردن سیستم کمپلمان منجر به آسیب بافتی می‌شوند. همچنین از طریق فاکتورهای کموتاکتیک که منجر به ترشح آن‌ها می‌شوند، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به آن ناحیه جذب شده و بدین ترتیب، آسیب بافتی اتفاق می‌افتد.



در تصویر بالا، نمای میکروسکوپی از یک التهاب عروقی نکروز حاد دیده می‌شود. در بررسی جداره عروق، این جداره را به صورت خیلی واضح نمی‌بینیم زیرا نکروز اتفاق افتاده و دیواره عروق از بین رفته است که همراه با ارتشاح سلول‌های التهابی داخل آن است. وقتی التهاب اتفاق می‌افتد، رسوب فیبرین را داریم که اصطلاحاً به آن نکروز فیبرینوئید می‌گویند. بافت تخریب شده و رسوبات فیبرین در آن و ارتشاح سلول‌های التهابی، پاتولوژیست را به این نتیجه می‌رساند که بیمار دچار vasculitis شده است.

بیماری‌های کمپلکس ایمنی موضعی: کمپلکس‌های ایمنی در ارگان‌های خاصی رسوب می‌کنند؛ مثل کلیه (گلومرونفریت)، مفاصل (آرتریت) یا عروق کوچک خونی پوست.

مثال: واکنش آرتوس (Arthus reaction) که در این واکنش، یک نکروز موضعی بسیار مخفی در بافت (اغلب، پوست) در اثر vasculitis ناشب از رسوب کمپلکس ایمنی اتفاق می‌افتد. مکانیسم آن مشابه قبل است؛ یعنی کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی-بادی داخل عروق پوست رسوب پیدا کرده و منجر به آسیب بافتی می‌شوند. این واکنش به صورت تجربی با تزریق آنتی‌ژن به داخل پوست حیوانی که قبلاً حساس شده رخ می‌دهد. علائم آن طی چند ساعت بروز کرده و ۴ تا ۱۰ ساعت پس از تزریق به اوج می‌رسد. علائم به صورت ادم، خون‌ریزی و به دنبال آن زخم در ناحیه‌ای از پوست که تزریق آنتی‌ژن به آن رخ داده است، مشاهده می‌شود.

از دیاد حساسیت با واسطه ایمنی سلولی (تیپ IV):

- ✓ تماس مواد شیمیایی با پوست
- ✓ رد پیوند
- ✓ بسیاری بیماری‌های خودایمنی

بیماری‌های بسیاری مانند برخی بیماری‌های خودایمنی، واکنش‌های پاتولوژیک به مواد شیمیایی و یک سری میکروب‌های پایدار توسط لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شوند.

در این بیماری‌ها، واکنش‌های ایمنولوژیک در پاسخ به موارد زیر دیده می‌شوند:

- ✓ عوامل میکروبیولوژیک داخل سلولی نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، بسیاری از ویروس‌ها، عوامل قارچی، پروتوزوآها و انگل‌ها

خصوصیت اصلی این دسته از بیماری‌ها، تأخیری بودنشان است (قسمت اعظم این دسته!).

جدول زیر، مثال‌هایی از بیماری‌های با واسطه T cell ها را مطرح کرده است. بیماری‌هایی مثل آرتریت روماتوئید، مالتیپل اسکلروزیس (MS)، دیابت نوع ۱ و غیره.

Disease	Specificity of Pathogenic T Cells	Principal Mechanisms of Tissue Injury	Clinicopathologic Manifestations
Rheumatoid arthritis	Collagen?; citrullinated self proteins?	Inflammation mediated by T_H17 (and T_H1 ?) cytokines; role of antibodies and immune complexes?	Chronic arthritis with inflammation, destruction of articular cartilage and bone
Multiple sclerosis	Protein antigens in myelin (e.g., myelin basic protein)	Inflammation mediated by T_H1 and T_H17 cytokines, myelin destruction by activated macrophages	Demyelination in CNS with perivascular inflammation; paralysis, ocular lesions
Type I diabetes mellitus	Antigens of pancreatic islet β cells (insulin, glutamic acid decarboxylase, others)	T cell-mediated inflammation, destruction of islet cells by CTLs	Insulinitis (chronic inflammation in islets), destruction of β cells; diabetes
Hashimoto thyroiditis	Thyroglobulin, other thyroid proteins	Inflammation, CTL-mediated killing of thyroid epithelial cells	Hypothyroidism
Inflammatory bowel disease	Enteric bacteria; self antigens?	Inflammation mediated mainly by T_H17 cytokines	Chronic intestinal inflammation, ulceration, obstruction
Autoimmune myocarditis	Myosin heavy chain protein	CTL-mediated killing of myocardial cells; inflammation mediated by T_H1 cytokines	Cardiomyopathy
Contact sensitivity	Various environmental chemicals (e.g., urushiol from poison ivy or poison oak)	Inflammation mediated by T_H1 (and T_H17 ?) cytokines	Epidermal necrosis, dermal inflammation with skin rash and blisters

کلاس II که روی سلول‌های APC هستند، شناسایی می‌کنند، به آن‌ها متصل شده، فعال می‌شوند و سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند.

دو نوع واکنش سلول‌های T باعث ایجاد آسیب بافتی و بیماری می‌شود:

(۱) ایجاد التهاب با واسطه سایتوکاین‌ها که توسط سلول‌های $CD4+$ تولید می‌شوند. این سایتوکاین‌ها منجر به فعالیت ماکروفاژها و ایجاد آسیب می‌شوند (نوع DTH یا افزایش حساسیت تأخیری).

(۲) سایتوتوکسیسته مستقیم که توسط $CD8+$ ها انجام می‌شود (آسیب سلولی به صورت مستقیم).

جزوه ۹۴: در واقع، این سلول‌ها پیش از برخورد با آنتی‌ژن، naïve T cell نامیده می‌شوند و پس از برخورد، effector T cell خواهند بود که انواع مختلفی دارند؛ مانند Th1، Th2 و Th17. APC ها پس از عرضه آنتی‌ژن، اینترلوکین‌هایی ترشح می‌کنند که تعیین‌کننده نوع سلول effector خواهد بود.

نوع اول از دیاد حساسیت با واسطه سلول (ایجاد التهاب):

در واکنش‌های التهابی که با واسطه T Helper های $CD4+$ انجام می‌شود، این سلول‌ها آنتی‌ژن‌ها را از طریق مولکول‌های MHC

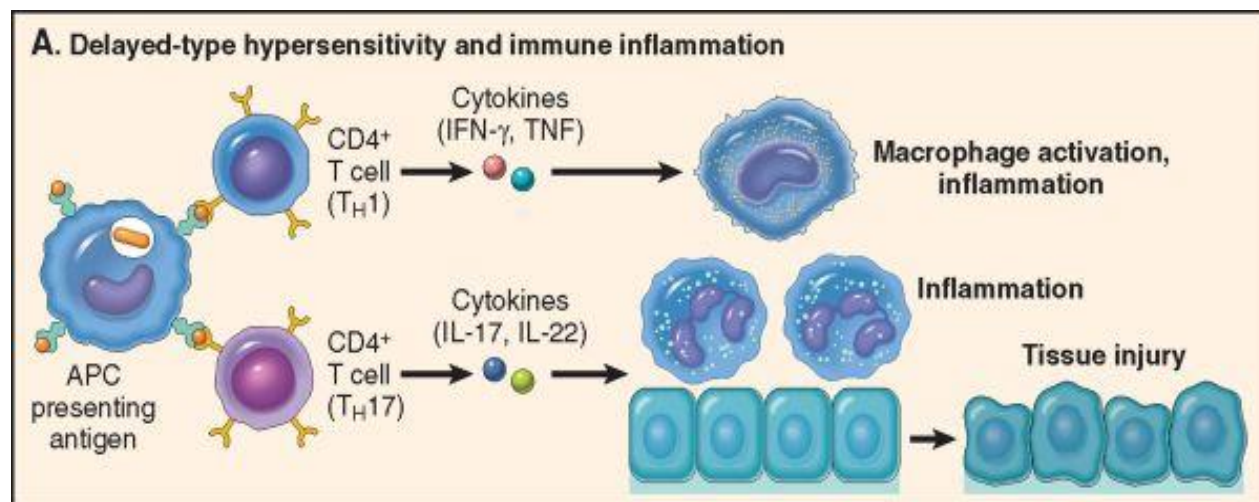
اگر APC مثلاً دندریتیک سل IL-12 ترشح کند، موجب تمایز T cell به Th1 خواهد شد. از طرف دیگر، اینترفرون گاما ($IFN-\gamma$) که توسط NK cell ها و Th1 ها ساخته می‌شود، باعث تولید

اگر APC ها، IL-1 یا IL-6 یا IL-23 ترشح کنند، T cell ها به Th17 متمایز می‌شوند. Th17 ها IL-17 و IL-22 ترشح می‌کنند و در نتیجه، موجب فراخوانی تعدادی از ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها می‌شوند که خود، به نوعی القاکننده التهاب قوی است و مستقیماً آسیب بافتی ایجاد می‌کند.

این پروسه‌ها اثر یکدیگر را تقویت کرده و منجر به واکنش‌های ازدیاد حساسیت می‌شوند و باعث می‌شوند بیشتر از چیزی که لازم است، به آنتی‌ژن واکنش نشان داده شود.

بیشتر Th1 شده و در اثر یک فیدبک مثبت، این سیکل مرتباً تقویت می‌شود. در نتیجه، سایتوکاین‌های بیشتری ترشح و سیستم ایمنی سلولی فعال‌تر می‌شود.

جزوه ۹۴: Th1 سایتوکاین‌های TNF و $\text{IFN-}\gamma$ تولید می‌کند که در اثرشان ماکروفاژها فعال شده و التهاب رخ می‌دهد. ماکروفاژ فعال شده دوباره naïve T cell را فعال می‌کند. پس توجه داشته باشید که در این جا حلقه فیدبکی مثبت داریم و بیماری مزمن می‌شود و دوره‌ای طول خواهد کشید، مگر این‌که عامل پاتوژن از بین برود و یا این چرخه با دارو کنترل شود.



وقتی بیمار در تماس پوستی ثانویه (second exposure) با این آلرژن‌ها قرار می‌گیرد، Th1 ها که قبلاً به آن‌ها حساس شده‌اند، در درم پوست تجمع کرده و به سمت آنتی‌ژنی که در اپی‌درم است حرکت می‌کنند و در آن‌جا با ترشح یک سری سایتوکاین‌ها به کراتینوسیت‌ها یا سلول‌های لایه اپی‌درم آسیب می‌زنند و باعث جدا شدن سلول‌ها از هم می‌شوند. با از بین بردن این سلول‌ها، تاول و وزیکول‌های intraepithelial در پوست فرد ایجاد می‌شود.

در delayed type hypersensitivity (DTH) برخلاف واکنش ازدیاد حساسیت فوری، ۱۲ تا ۴۸ ساعت زمان لازم است تا T cell های افکتور فعال شوند و در محلی که آنتی‌ژن قرار گرفته، قرار بگیرند و سایتوکاین‌های خود را ترشح کنند.

یکی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری، واکنش توبرکولین (PPD Test) است. از این تست به این منظور استفاده می‌شود که متوجه شویم فرد، قبلاً در معرض TB قرار گرفته است یا نه. در فردی که قبلاً در اثر عفونت با باسیل سل حساس شده (در مواجهه

در تصویر زیر، دست بیمار مبتلا به حساسیت تماسی (contact dermatitis) را می‌بینید که یک بیماری cell-mediated یا آسیب بافتی ناشی از ازدیاد حساسیت تأخیری است. در این بیماری حساسیت به پروتئین یا نوع خاصی از آلرژن‌های گیاهی مانند اوروشیول (ترکیبی روغنی از ترکیبات آلی با خواص حساسیت‌زا در پیچک یا بلوط سمی) وجود دارد.



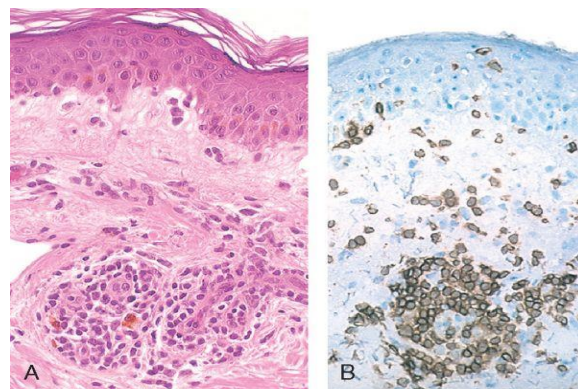
کرده‌اند (همراه با تورم و رسوب فیبرین در درم پوست) و شکل B. بافت رنگ‌آمیزی شده با رنگ‌آمیزی اختصاصی ایمونوپراکسیداز را نشان می‌دهد که در آن، سلول‌های CD4+ رنگ گرفته و مارک می‌شوند.

التهاب گرانولوماتوز

ممکن است واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH) طولانی-مدت در برابر میکروب‌ها و سایر محرک‌های پایدار، یک ضایعه پاتولوژیک به نام التهاب گرانولوماتوز یا همان گرانولوم را در بافت‌ها ایجاد کند. این ساختارها، در نتیجه فعالیت‌های ازدیاد حساسیت وابسته به سلول ایجاد می‌شوند. بدین صورت که ارتشاح اولیه سلول‌های CD4+ در اطراف عروق، به طور پیش‌رونده‌ای در عرض ۲ تا ۳ هفته جای خود را به ماکروفاژها می‌دهند. ماکروفاژها در آن ناحیه تجمع پیدا کرده، به تدریج بزرگ و پهن شده و سیتوپلاسم-شان آنوزینوفیلی می‌شود که اصطلاحاً به آن‌ها سلول‌های اپیتلیوئید می‌گویند. این سلول‌ها گاهی تحت تأثیر بعضی سیتوکاین‌ها مانند IFN- γ به هم ملحق شده و سلول‌های غول‌آسای (giant cells) چند هسته‌ای ایجاد می‌کنند که نمای تبیک یک گرانولوم است. پس تجمع میکروسکوپی سلول‌های اپیتلیوئید که به طور معمول توسط حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها احاطه شده‌اند، گرانولوم نامیده می‌شود که در بیماری‌های مختلف ممکن است ایجاد شود. مثلاً یک بیماری شایع، TB (توبرکلوزیس یا سل) است که گرانولوم در آن در واکنش به آنتی‌ژن‌های non degradable ایجاد می‌شود. مثال دیگر، بیماری سارکوئیدوز است که در آن گرانولوم‌هایی عمدتاً در ریه و غدد لنفاوی به وجود می‌آیند. همچنین ممکن است در در واکنش به یک جسم خارجی، گرانولوم دیده شود.

با باسیل سل (TB) قرار گرفته)، تست مثبت می‌شود. به این صورت که یک عصاره پروتئینی (Purified protein derivative or PPD) از باسیل سل را به صورت زیرجلدی به فرد تزریق می‌کنیم. در صورتی که فرد قبلاً با TB مواجهه داشته باشد، در عرض ۸ تا ۱۲ ساعت، آن ناحیه شروع به قرمز و متورم شدن می‌کند و پس از ۲۴ تا ۷۲ ساعت، قطر قرمزی و تورم به حداکثر مقدار خود می‌رسد. این تورم (ادم) سفت است و به دلیل تشکیل و رسوب فیبرین ایجاد می‌شود. پس از انجام تزریق نباید ناحیه تزریق شده تا ۳ روز شسته شود و پس از این ۳ روز قطر ندول واقع در زیر پوست (induration) اندازه‌گیری می‌شود و با توجه به اندازه آن مشخص می‌شود که فرد PPD مثبت است یا منفی. اگر این قطر از یک حد بیشتر باشد، نشان می‌دهد که فرد قبلاً در مواجهه با باسیل سل قرار گرفته است. علت این اتفاق، تجمع و فعال شدن Thها و ماکروفاژها در اطراف عروق (perivascular cuffing) یا طوق اطراف عروقی) ناحیه تزریق است که ترشحات موضعی سیتوکاینی-شان منجر به جذب سلول‌های تک‌هسته‌ای التهابی به آن ناحیه، افزایش نفوذپذیری عروق و در نتیجه، خروج مایع و پروتئین‌ها از داخل عروق شده و ادم و تورم و رسوب فیبرین رخ می‌دهد. پاسخ توبرکلین اغلب جهت غربالگری جمعیت‌هایی استفاده می‌شود که قبلاً سابقه تماس با باسیل سل را داشته‌اند.

👉 نکته: ممکن است جواب تست PPD در افرادی که سرکوب سیستم ایمنی دارند (مثل کسانی که داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی مصرف می‌کنند یا افراد مبتلا به ایدز که Thهایشان کاهش یافته)، منفی کاذب شود.



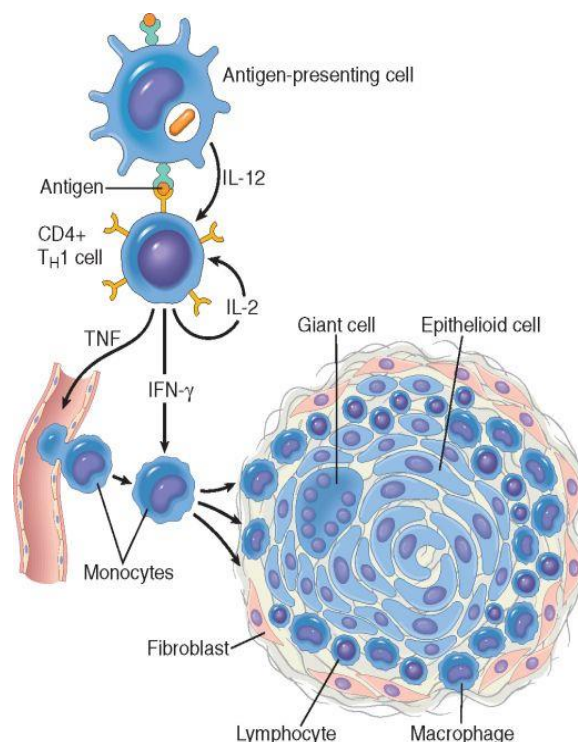
در شکل بالا، افزایش حساسیت تأخیری در پوست نشان داده شده است. در تصویر A، سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای شامل لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها را می‌بینید که در اطراف عروق تجمع پیدا

❑ سؤال: کدام تایپ از واکنش‌های افزایش حساسیت باعث ایجاد گرانولوم می‌شود (پزشکی اسفند ۹۳)؟

- (۱) تایپ یک
 - (۲) تایپ دو
 - (۳) تایپ سه
 - (۴) تایپ چهار
- پاسخ: گزینه ۴

نوع دوم ازدیاد حساسیت با واسطه سلول (سایتوتوکسیسیته):

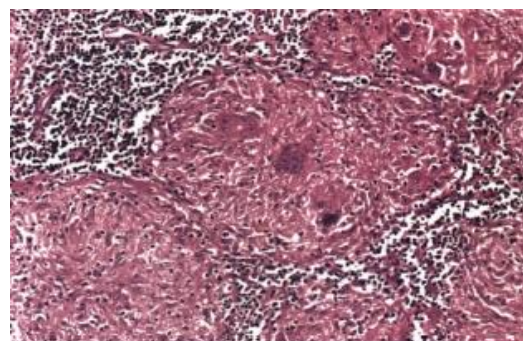
این نوع ازدیاد حساسیت، با واسطه سلولهای $CD8^+$ (CTLها) صورت می‌گیرد. این سلولها از طریق مولکولهای MHC class II آنتی‌ژن‌ها و پپتیدهای درون سلولی را شناسایی کرده و به طور مستقیم، سبب لیز و تخریب بافت‌ها می‌شوند. CTLها با واسطه سیستم پرفورین - گرانزیم، عملکرد خود را اعمال می‌کنند. پرفورین موجب سوراخ شده سلول هدف می‌شود تا گرانزیم بتواند وارد سلول شده و سبب فعال شدن کاسپازهای سلولی و در نهایت، آپوپتوز آن شود.



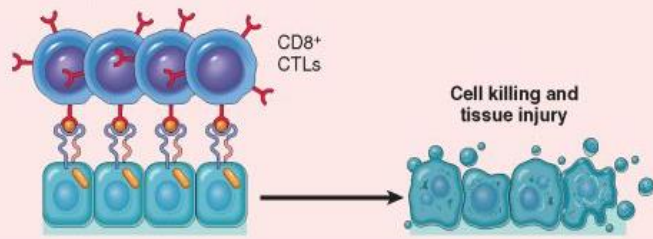
سلولهای $Th1$ در افزایش حساسیت تأخیری فعال می‌شوند. APCها $IL-12$ آزاد کرده و موجب تولید $Th1$ می‌شوند. خود $IL-2$ آزاد می‌کند که موجب تولید بیشتر $Th1$ می‌شود. $Th1$ ، TNF و $IFN-\gamma$ ترشح می‌کند. $IFN-\gamma$ سبب تمایز مونوسیت‌ها به ماکروفاژ می‌شود.

TNF هم روی اندوتلیال عروق اثر گذاشته و موجب می‌شود مونوسیت‌های بیشتری از جدار رگ خارج شده و به ماکروفاژ تبدیل شوند. ماکروفاژها به سلول اپیتلیوئید تبدیل شده و در نهایت به گرانولوم بدل می‌شوند.

در نمای پاتولوژیک بافت گرانولوم، سلولهای اپیتلیوئید، لنفوسیت‌های اطراف و giant cells دیده می‌شود.



B. T cell-mediated cytotoxicity



این نوع واکنش‌ها در فرآیندهایی مثل رد پیوند، مقاومت در برابر عفونت‌های ویروسی و ایمنی توموری نقش دارند.

رد پیوند

مشکل اصلی در پیوند، واکنش‌های ایمنولوژیکی است که در برابر عضو پیوند شده به دلیل عدم تطابق MHC (HLA) اتفاق می‌افتد که منجر به رد پیوند می‌شود.

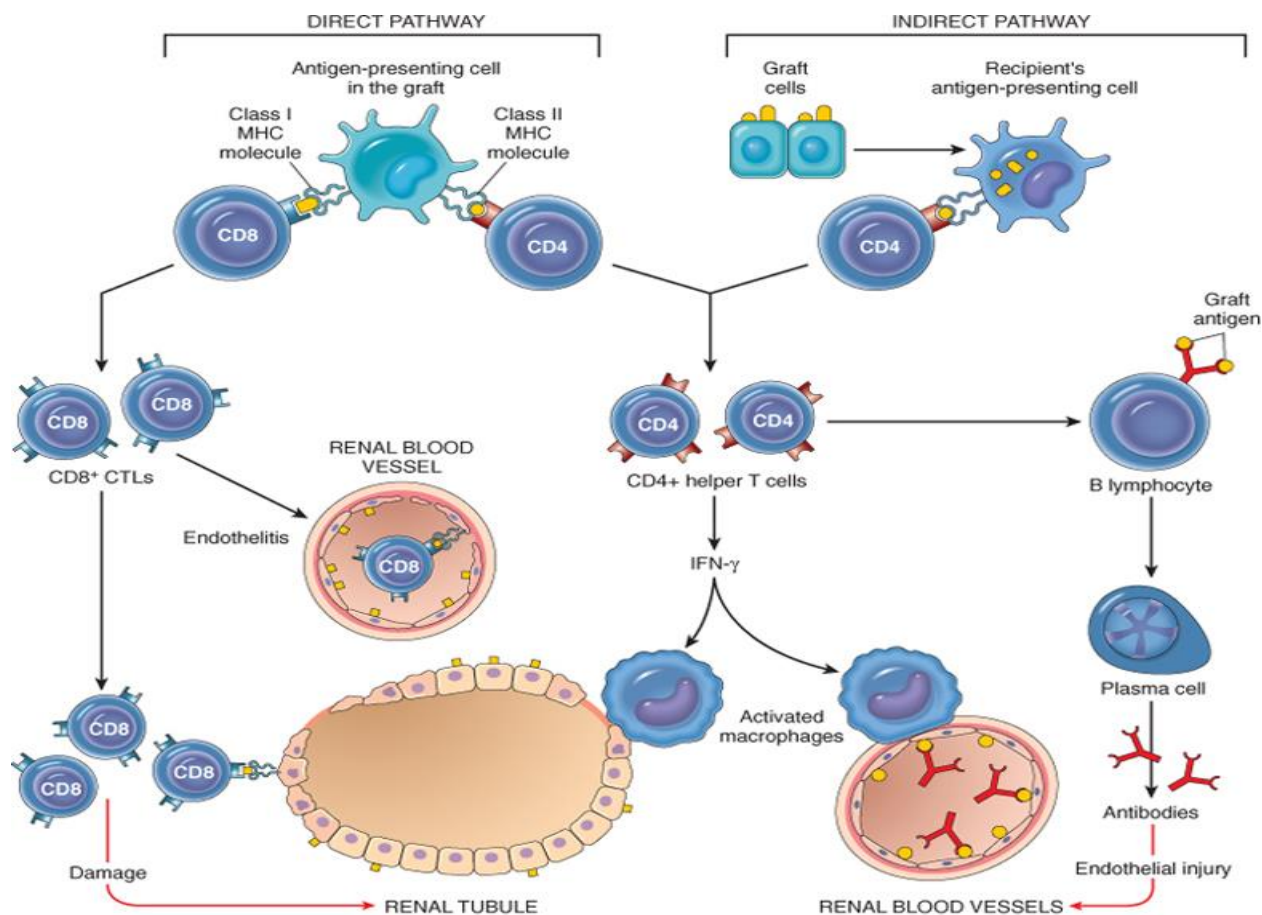
در رد پیوند، هر دو نوع واکنش Ab-mediated و cell-mediated نقش دارند (البته بیشتر (۷۰-۸۰٪) ایمنی سلولی).

در حال حاضر، به دلیل پیشرفت‌های زیاد در داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی، رد پیوند بسیار کم اتفاق می‌افتد.

همچنین پیش از پیوند، HLA matching انجام می‌شود اما با این وجود، مولکول‌های MHC آن‌قدر پلی‌مورفیک‌اند که در هیچ دو فردی شبیه یکدیگر نیستند؛ مگر دوقلوهای همسان.

شناسایی و پاسخ به مولکول‌های MHC پیوند توسط ایمنی سلولی میزبان از طریق دو مکانیسم انجام می‌شود:

شناسایی مستقیم و غیرمستقیم



رخ داده، ایسکمی بافتی اتفاق افتاده و در نهایت رد پیوند انجام می‌گیرد.

شناسایی مستقیم

جزوه ۹۴: میزبان مستقیماً MHC‌های آلوژنیک را روی APC‌های بافت پیوندی شناسایی می‌کند. این موضوع بر خلاف قانون محدودیت MHC خودی است. علت: فرض بر این است که مولکول‌های MHC آلوژنیک، ساختار MHC خودی را دارند که به این پدیده، immunological cross reaction (واکنش متقاطع ایمنولوژیک) می‌گویند.

یادآوری: محدودیت MHC: T cell‌های ما فقط پپتیدهایی را شناسایی می‌کند که توسط MHC‌های خودی عرضه شده باشند.

شناسایی غیرمستقیم

در این روش به جای آن که بدن مولکول‌های MHC دهنده را به صورت مستقیم شناسایی کند، ابتدا سلول‌های دهنده یا همان عضو پیوند شده را به صورت آنتی‌ژن بیگانه شناسایی کرده و توسط

در این روش، میزبان به صورت مستقیم، مولکول‌های MHC آلوژنیک (خارجی) را که روی APC‌های (مخصوصاً DC‌های) بافت پیوندی (از فرد دهنده) است، شناسایی می‌کند.

در واقع اتفاقی که در بدن فرد نرمال می‌افتد، این‌جا نیز رخ می‌دهد و سلول‌های CD4+ T helper مولکول‌های MHC class II روی سلول DC فرد دهنده را شناسایی می‌کنند و علیه آن‌ها سایتوکاین‌هایی را ترشح و ماکروفاژها را فعال می‌کنند و یک پاسخ Delayed hypersensitivity ایجاد می‌کنند.

از طرف دیگر سلول‌های CD8+ مولکول‌های MHC class I را به صورت مستقیم شناسایی کرده و آنها را از طریق سایتوتوکسیسیته از بین می‌برند.

در روش مستقیم پس از فعال شدن سلول‌های CD4+ نفوذپذیری عروق افزایش یافته، PMN‌ها و ماکروفاژها در ناحیه مورد نظر تجمع یافته، ماکروفاژها فعال شده، آسیب‌های microvascular

رد پیوند با واسطه آنتی‌بادی

دو مسیر مستقیم و غیر مستقیم، هر دو متعلق به رد پیوند با واسطه ایمنی سلولی (T cells) بودند اما گفتیم بخش کوچکی از رد پیوند (۳۰-۲۰٪)، با واسطه آنتی‌بادی رخ می‌دهد.

آلوانتی‌بادی‌ها مستقیماً علیه MHC و سایر آلوانتی‌ژن‌های بافت پیوندی، به اندوتلیوم بافت پیوندی متصل می‌شوند و بنابراین سبب ایجاد موارد زیر می‌شوند:

- ترومبوز ثانویه در ارگان پیوندی (از طریق فعال کردن کمپلمان و همچنین ایجاد التهاب و جذب لوکوسیت‌ها به آن ناحیه)
- آسیب عروقی
- تجمع پلاکتی و انعقاد
- آسیب ایسکمی بافت پیوندی و در نتیجه، نکروز در آن

مکانیسم رد پیوند به واسطه آنتی‌بادی، از نظر بافت‌شناسی، مشابه واسکولیت‌های ناشی از واکنش افزایش حساسیت به واسطه آنتی‌بادی است.

برای تشخیص رد پیوند کلیه به واسطه آنتی‌بادی، از رسوبات موضعی ناشی از محصولات تجزیه کمپلمان (به‌ویژه C4d) استفاده می‌شود.

Cd4 نوعی رنگ‌آمیزی Immunohistochemistry است که روی بافت پیوندی انجام می‌شود و اگر مثبت شود، نشان‌دهنده این است که فراورده‌های حاصل از تجزیه کمپلمان در رد پیوند نقش داشته‌اند که حاکی از رد پیوند هومورال است.

رد پیوند فوق حاد (hyper acute) به واسطه آنتی‌بادی

رد پیوند فوق حاد در مواردی که فرد تماس قبلی با آنتی‌ژن داشته و حساس شده است، در عرض چند دقیقه تا چند ساعت بعد از این که پیوند انجام می‌شود، اتفاق می‌افتد.

در پیوند کلیه، به محض این که جراح آناستوموزهای عروقی را برقرار می‌کند، رد پیوند قابل تشخیص است. کلیه پیوندی به صورت خیلی شدید توسط میزبان پس زده می‌شود، رگ‌ها دچار ترومبوز و بافت دچار نکروز ایسکمیک می‌شود و در واقع، بافت پیوندی جلوی چشم جراح که آناستوموز را انجام داده کبود و سیاه‌رنگ می‌شود.

APC‌های میزبان، آن‌ها را به T cells عرضه می‌کند و به این صورت علیه آن‌ها واکنش انجام می‌شود.

یعنی در روش غیرمستقیم، سلول‌های CD4+ میزبان، مولکول MHC بافت پیوندی را که توسط APC‌های خودی پردازش شده است، شناسایی می‌کنند.

نکته: در روش شناسایی غیرمستقیم، سلول‌های CD8+ نمی‌توانند سلول‌های دهنده را به عنوان آنتی‌ژن شناسایی کنند و بدن در این روش هنگامی علیه آنتی‌ژن فعالیت می‌کند که از طریق APC‌های خودش آن‌ها را عرضه کند. در نتیجه، در این روش، سلول‌های CD8+ نقشی ندارند و فقط و فقط، سلول‌های CD4+ فعالیت می‌کنند.

در صورتی که آلوانتی‌ژن‌ها ماهیت پروتئینی داشته باشند، توسط سلول‌های B میزبان شناسایی شده، پپتیدها به helper T cell ارائه شده و تولید و ترشح آنتی‌بادی علیه‌شان تحریک می‌شود. در واقع در مسیر غیرمستقیم، از طریق آنتی‌بادی نیز آسیب بافتی به بافت پیوند شده وارد می‌شود.

رد پیوند بر اساس مکانیسم آسیب، به دو دسته زیر تقسیم می‌شود:

- cellular rejection (direct & indirect)
- antibody-mediated rejection

و همچنین رد پیوند بر اساس زمان‌بندی وقوعش، به ۳ نوع زیر تقسیم می‌شود:

❖ فوق حاد (hyper acute)

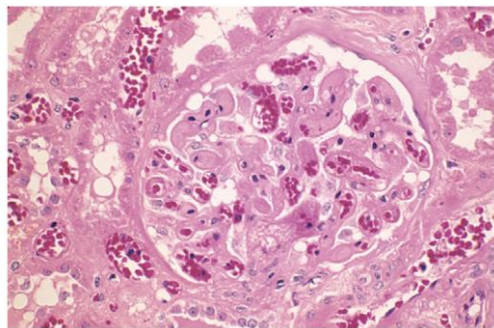
❖ حاد (acute)

❖ مزمن (chronic)

رد پیوند حاد، می‌تواند به صورت رد پیوند حاد هومورال یا سلولی باشد.

جزوه ۹۴: مسیر مستقیم معمولاً در رد پیوند حاد و مسیر غیرمستقیم در رد پیوند مزمن اتفاق می‌افتد. یعنی در مراحل اولیه رد پیوند، APC‌های پیوندی، پپتیدهای بافت دهنده را به T cell‌های گیرنده عرضه می‌کنند. این T cell‌ها، MHC‌های بافت دهنده را به دلیل شباهت زیاد با MHC‌های خودی اشتباه می‌گیرند؛ در نتیجه، T cell‌ها واکنش نشان می‌دهند.

پیوند موفق نباشد، بافت سیانوزه شده و قوام غیرطبیعی خواهد داشت.



اگر رد پیوند فوق حاد اتفاق نیفتد، بلافاصله بعد از پیوند، کلیه از نظر رنگ به صورت نرمال است و بلافاصله جریان ادرار برقرار می-شود اما در صورت رد پیوند فوق حاد، بعد از ایجاد آناستوموز، رنگ کلیه سیانوتیک و کبود شده، در نقاط مختلف خونریزی دیده می-شود و به جای این که جریان ادرار ایجاد شود، قطعات خون در آن دیده می-شود.

درمان این مسأله بدین صورت است که عضو پیوندی بلافاصله از بدن خارج شود؛ چون هیچ عملکردی ندارد.

رد پیوند حاد (acute)

رد پیوند حاد ممکن است طی چند روز تا چند هفته بعد از پیوند در میزبان nonimmunosuppressed اتفاق بیفتد (گاهی ماهها یا سالها بعد، حتی در صورت سرکوب کافی سیستم ایمنی).

رد پیوند حاد فرآیندی ترکیبی از هر دو مکانیسم آسیب بافتی سلولی و هومورال است.

از لحاظ بافت‌شناسی، در رد پیوند سلولی، ارتشاح سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای داخل بافت‌های بینابینی و توبول‌ها افزایش می‌یابد که منجر به تورم (ادم)، خون‌ریزی و آسیب به پارانشیم کلیه می‌شود.

اما معمولاً در رد پیوند هومورال، واسکولیت‌ها را می‌بینیم.

رد پیوند سلولی حاد:

طی ماه‌های اول پس از پیوند

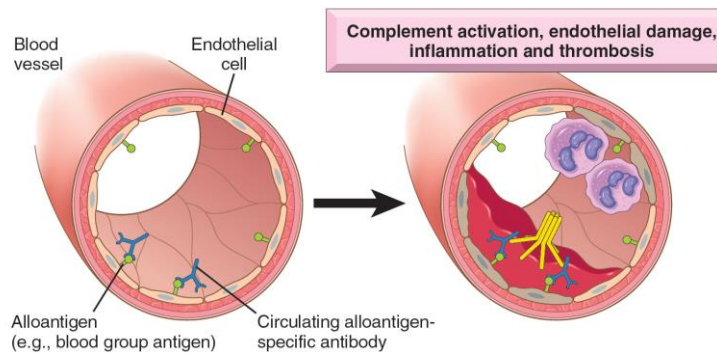
از لحاظ علائم بالینی، شاهد اختلال در عملکرد کلیه و افزایش کراتینین سرم هستیم.

از نظر بافت‌شناسی، ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای مثل لنفوسیت-ها و ماکروفاژها، ادم و خون‌ریزی خفیف را شاهدیم.

پس رد پیوند فوق حاد زمانی اتفاق می‌افتد که یک سری آنتی‌بادی-های پیش‌ساخته علیه ارگان دهنده در داخل بدن میزبان وجود داشته باشند.

مثلاً خانم‌هایی که بارداری چندم خود را تجربه می‌کنند، ممکن است آنتی‌بادی‌هایی ضد آنتی‌ژن HLA پدری ساخته باشند که به بافت پیوندی واکنش نشان می‌دهند) یا کسی که سابقه پیوند یا رد پیوند داشته، یا کسی که قبلاً خون انتقالی دریافت کرده‌اند یا ترنسفیوژن فرآورده‌های خونی (مثل پلاکت یا لوکوسیت) داشته-اند. این افراد چون از قبل در بدن‌شان آنتی‌بادی است، در طی زمان کوتاهی علیه عضو پیوندی شروع به فعالیت می‌کنند و طی چند دقیقه تا چند ساعت، این آنتی‌بادی‌های داخل گردش خون نسبت به عضو بیگانه واکنش داده و منجر به تخریب آن می‌شوند.

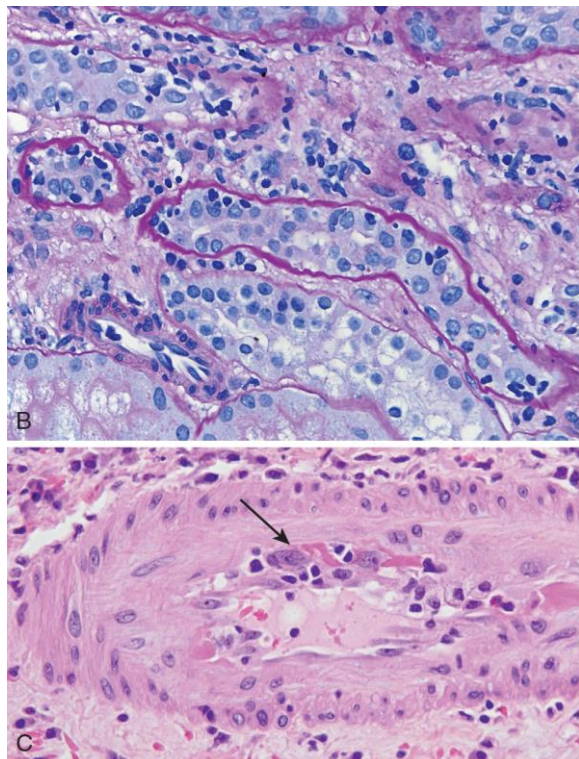
در رد پیوند فوق حاد، آنتی‌بادی‌هایی علیه اندوتلیال عروق سنتر می‌شوند به طوری که التهاب آرتریول‌ها (آرتریولیت) را خواهیم داشت. در عروق ترومبوز ایجاد می‌شود، نکروز فیبرینوئید و رسوب فیبرین در دیواره عروق رخ می‌دهد، عروق بسیار باریک می‌شوند و حتی ممکن است مسدود بشوند و در نهایت عملکرد خود را از دست بدهند. کورتکس کلیه کاملاً ایسکمیک و نکروز می‌شود.



خوشبختانه در حال حاضر، با توجه به غربالگری‌های قبل از پیوند در گیرنده از لحاظ آنتی‌بادی‌های پیش‌ساخته ضد HLA و همچنین Cross-matching و نیز به دلیل آن که داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی می‌توانند این واکنش‌ها را کنترل کنند، شانس رد پیوند فوق حاد خیلی کم شده و به حدود ۴٪ رسیده است.

از نظر مورفولوژی، اگر پیوند موفق باشد، بافت صورتی و قوام‌دار خواهد شد؛ یعنی شکل بافت گیرنده را به خود می‌گیرد. ولی اگر

افتراق این رد پیوند، از طریق بیوپسی کلیه انجام می‌شود. در صورت رد پیوند، ارتشاح سلول‌های التهابی را می‌بینیم و اگر این عملکرد غیر طبیعی و ناکارآمد کلیه به دلیل سیکلوسپورین باشد، رسوبات هیالین در داخل کلیه دیده می‌شود.



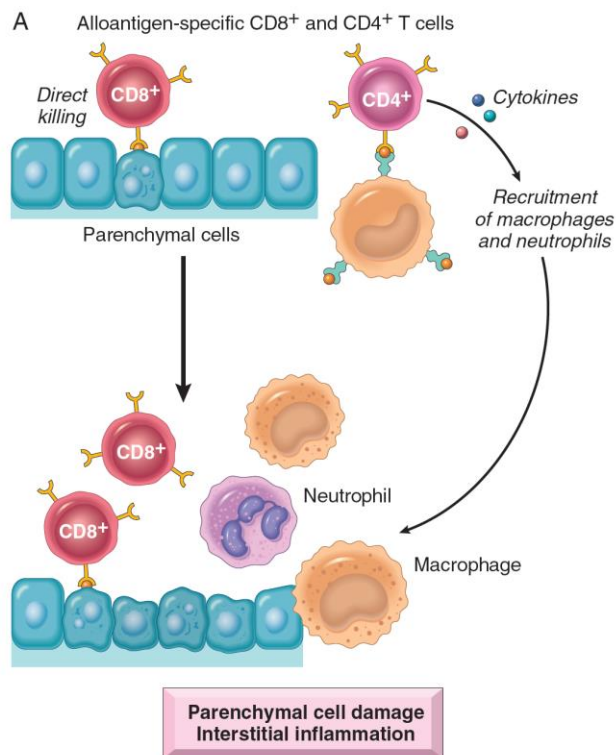
درمان رد پیوند حاد، افزایش دوز و مقدار داروهای immunosuppressive است. در این صورت، تغییرات ایجاد شده تا حد زیادی در بیمار، برگشت‌پذیر است.

رد پیوند هومورال حاد:

گفتیم که رد پیوند حاد می‌تواند با مکانیسم‌های هومورال هم انجام بشود و آنتی‌بادی‌هایی بر ضد ارگان دهنده ایجاد شوند که ضایعات بیشتر در داخل عروق دیده می‌شوند.

در این نوع رد پیوند، تغییرات از نظر بافت‌شناسی به صورت واسکولیت نکروزان (Necrotizing vasculitis) است؛ یعنی به صورت عمده، نکروز سلول‌های اندوتلیال اتفاق می‌افتد و ارتشاح PMN از جمله نوتروفیل‌ها، رسوب آنتی‌بادی و اجزای کمپلمان و فبرین و ترومبوز و نیز نکروز ایسکمیک پارانشیم کلیه را شاهدیم.

رستپور IL-2 و هر دو سلول CD4+ و CD8+ می‌توانند در رد پیوند نقش داشته باشند و در کلیه پیوندی، ارتشاح این سلول‌ها دیده می‌شود.



نکروز کانونی توپول‌ها و آسیب ناشی از CD8+ها به اندوتلیوم عروق (اندوتلیت) در این نوع رد پیوند دیده می‌شود.

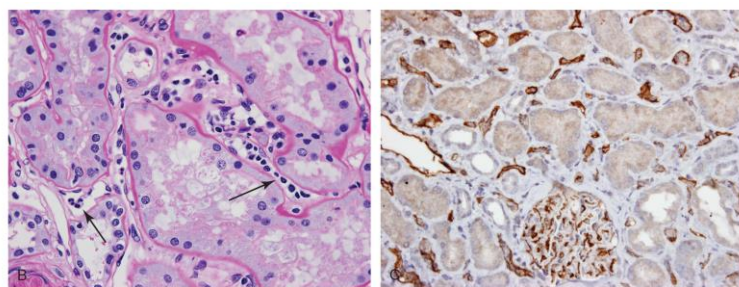
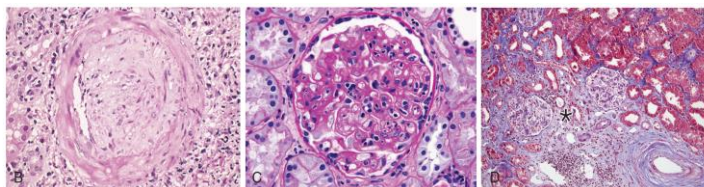
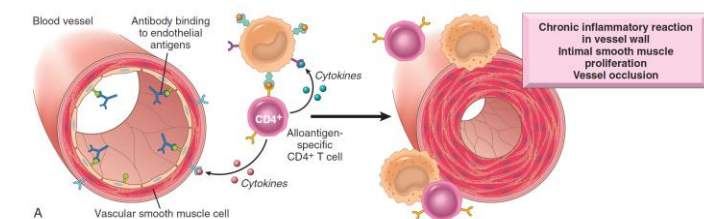
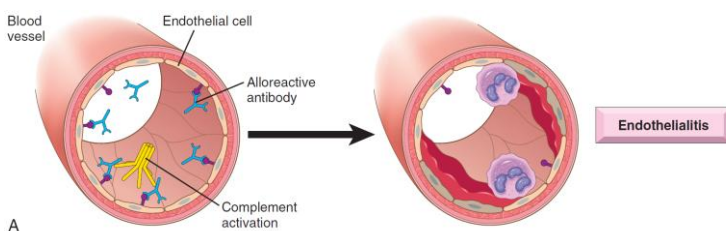
گاهی یک سری داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (داروهای immunosuppressive) تجویز می‌شوند (مثل سیکلوسپورین) که آن‌ها هم می‌توانند تغییراتی شبیه رد پیوند ایجاد کنند. سیکلوسپورین نفروتوکسیک بوده، سبب ایجاد رسوبات هیالین در اطراف آرتریول‌ها و افزایش ضخامت آن‌ها می‌شود که خون‌رسانی را مختل می‌کند.

در نهایت، فیبروز و افزایش سنتز عضلات صاف دیواره عروق، باعث کاهش خون‌رسانی به ارگان و ایسکمی کلیه می‌شود. همچنین شاهد کاهش یا هیالونیزاسیون گلوبمرول‌ها هستیم و رسوبات هیالین می‌بینیم.

افرادی که رد پیوند مزمن دارند، به صورت استاندارد، به درمان سرکوب ایمنی جواب نمی‌دهند؛ چرا که به مرحله انتهایی رسیده‌اند و فیبروز رخ داده است و بافت کلیه از بین رفته، برگشت‌پذیر نیست (برخلاف رد پیوند حاد که گفتیم وقتی دوز داروهای سرکوب‌کننده ایمنی افزایش پیدا کند، تغییرات برگشت‌پذیر می‌شوند).

واسکولیت در این حالت کمتر حاد بوده و توسط ضخیم‌شدگی اینتیمای عروق به دلیل تکثیر فیبروبلاست‌ها، میوسیت‌ها و نیز ماکروفاژهای foamy تشخیص داده می‌شود. این ضخیم‌شدگی در اثر سایتوکاین‌هایی صورت می‌گیرد که رشد عضلات صاف جدار عروق را تحریک می‌کنند.

در نتیجه آرتریول‌ها تنگ و باریک شده و کاهش خون‌رسانی به ارگان پیوندی، منجر به انفارکتوس یا آتروفی کورتکس کلیه می‌شود (mimic arteriosclerotic).



رد پیوند مزمن (chronic)

بیماران مبتلا به رد پیوند مزمن از نظر بالینی، ماه‌ها و سال‌ها پس از دریافت پیوند، علائم را نشان می‌دهند. این افراد معمولاً چندین ماه پس از دریافت پیوند، دچار افزایش پیش‌رونده کراتینین سرم می‌شوند و بیوپسی کلیه این افراد نشان می‌دهد که تغییرات عمدتاً همراه با تغییرات عروقی شریان‌ها و شریان‌چه‌ها و فیبروز ریه است.

چون رد پیوند به صورت مزمن است، فیبروبلاست‌ها فعال شده و فیبروز ایجاد می‌کنند، آتروفی توبول‌ها رخ داده و پارانشیم کلیه کاهش پیدا می‌کند.

به دلیل مزمن بودن واکنش، ارتشاح سلول‌های التهابی در پارانشیم کم بوده و فیبروز بافت بینابینی مشاهده می‌شود.

ضخامت عضلات صاف دیواره عروق افزایش پیدا کرده و ماتریکس خارج سلولی دچار تغییر ساختاری می‌شود.

جزوه ۹۴: مهمترین معضل در رد پیوند، رد پیوند مزمن است؛ به دلیل این که داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را تا آخر عمر نمی‌توان برای بیمار تجویز کرد.

در رد پیوند مزمن کلیه، گلوبمرول‌ها کاملاً هیالونیزه می‌شوند. در همه رگ‌های کلیه، آترواسکلروزیس اتفاق می‌افتد و لومن رگ کاملاً از عضله صاف پر می‌شود.

نکته: گرافت آترواسکلروزیس نشانه رد پیوند مزمن است.

محیطی جمع‌آوری کرد و یا از خون بند ناف نوزادان که منبعی در دسترس و غنی از HSC است، استفاده نمود. حتی می‌توان از پالپ دندان و خون قاعدگی هم استفاده کرد.

فرد گیرنده قبل از پیوند مغز استخوان، درمان‌های وسیعی از کموتراپی و رادیوتراپی و داروهای سرکوب‌کننده ایمنی را دریافت می‌کند؛ چرا که اغلب گیرنده‌ها بیماران لوکمی هستند و زمینه‌های سرطانی دارند؛ پس سلول‌های سرطانی و بدخیم باید کاملاً در فرد گیرنده از بین بروند و مشکل زمینه‌ای بهبود پیدا کند تا بستر مناسبی برای پیوند HSCها در میزبان ایجاد شود. سپس خون فرد سالم که دارای T cell های سالم و فعال است، به گیرنده تزریق می‌شود.

در رد پیوند مغز استخوان آلونژیک هم به نظر می‌رسد ترکیب واکنش T cell ها (هم CD4+ و هم CD8+) و NK cell ها دخیل باشند.

در پیوند سلول‌های خون‌ساز طی پیوند مغز استخوان، دو مشکل بزرگ وجود دارد:

- رد پیوند مغز استخوان مثل سایر ارگان‌ها
- GVHD (graft-versus-host disease): که در بافت‌های توپر اتفاق نمی‌افتد یا خیلی کم رخ می‌دهد. GVHD نوعی واکنش پیوند علیه سلول‌های میزبان است؛ یعنی سلول‌های مغز استخوانی که پیوند شده‌اند، واکنش‌هایی نسبت به سلول‌های میزبان نشان می‌دهند.

GVHD زمانی رخ می‌دهد که T cell ها علیه سلول‌های میزبانی که دچار نقص ایمنی است (زیرا کموتراپی و رادیوتراپی انجام داده و سیستم ایمنی بدنش سرکوب شده)، فعالیت کرده و آنتی‌ژن‌های بدن میزبان را به عنوان آنتی‌ژن‌های بیگانه شناسایی می‌کنند و با فعالیت علیه‌شان باعث تخریب آن‌ها و واکنش‌های ایمنولوژیک در بدن میزبان می‌شوند.

GVHD عمدتاً به دنبال پیوند مغز استخوان رخ می‌دهد (همراه با عدم تطابق minor histocompatibility) اما به صورت خیلی نادر ممکن است طی پیوند ارگان‌های توپر (solid) غنی از سلول-های لنفوییدی، مثل کبد هم دیده شود. همچنین پس از انتقال خون تابش‌ندیده (unirradiated) ممکن است رخ دهد.

افزایش بقای پیوند و کاهش اثرات رد پیوند:

مهم‌ترین اقدام همان HLA matching است (هم HLA-1 و هم HLA-2).

در مورد پیوند اعضای مثل قلب، ریه و کبد که اکثراً اورژانسی هستند، HLA matching انجام نمی‌شود؛ بلکه از دارو استفاده می‌شود و پیوند از نظر آناتومیکی بررسی می‌شود.

اما در مورد پیوند کلیه، HLA matching صورت می‌گیرد؛ چرا که خیلی اورژانسی نیست.

داروهای ایمنونوساپرسیو (سرکوب‌کننده سیستم ایمنی):

سیکلوسپورین، FK506 (سرکوب ایمنی سلولی)، MMF، آزیتوپرین، کورتیکواستروئیدها، گلوبولین‌های ضد لنفوسیت، آنتی-بادی‌های مونوکلونال با اختصاصیت بالا و سمیت پایین (مانند آنتی CD3 مونوکلونال، آنتی CD52، آنتی CD20 و آنتی TNF)

ولی استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی یک شمشیر دو لبه است. از عوارض آن: عفونت‌های فرصت‌طلب:

قارچی، ویروسی، سرطان وابسته به ویروس، ویروس EBV (اپشتین‌بار)، کارسینوم سلول سنگفرشی ناشی از ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) و سارکوم کاپوسی (KS)

پیوند سلول‌های بنیادین خون‌ساز (HSCs)

HSCها، سلول‌های ریشه‌ای‌اند که تمام سلول‌های خونی از آن‌ها منشأ می‌گیرند. پیوند مغز استخوان و سلول‌های بنیادین خون‌ساز به عنوان درمان بدخیمی‌های خونی و برخی بدخیمی‌های غیرخونی، آنمی‌های آپلاستیک و بعضی اختلالات ارثی به‌ویژه حالات نقص ایمنی و اشکال شدید تالاسمی به کار می‌رود. در پیوند مغز استخوان، معمولاً این سلول‌ها را از مغز استخوان فرد دهنده می‌گیرند اما گاهی مغز استخوان فرد دهنده را تحریک می‌کنند تا stem cell ها به داخل خون محیطی آزاد شوند و بتوانند آن‌ها را در خون محیطی گرفته و به فرد گیرنده پیوند کنند.

جزوه ۹۴: در گذشته HSCها فقط از مغز استخوان دهنده تهیه می‌شدند اما امروزه به شکلی روزافزون با تجویز فاکتورهای رشد هماتوپوئیتیک و به حرکت واداشتن HSCها می‌توان آن‌ها را از خون

سلول‌های تومورال فرد گیرنده وارد عمل شوند خیلی کم شده و در نتیجه می‌تواند باعث افزایش خطر بازگشت لوکمی بیمار شود. اما با توجه به درمان‌هایی که امروزه انجام می‌شود، داروهایی که استفاده می‌شود و HLA matching، شانس این اتفاقات کاهش پیدا می‌کند و بیماران معمولاً پیش‌آگهی (prognosis) و بقای (survival) بهتر و بیشتری بعد از پیوند مغز استخوان دارند.

جزوه ۹۴: در کل این ماجرا، Immunodeficiency را خواهیم داشت چون بیمار داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مصرف کرده و مغز استخوان جدید هم طول می‌کشد تا خود را بازیابد و سلول ایمنی جدید بسازد. پس در این حالت عفونت‌های فرصت-طلب زیاد خواهند شد.

❑ **سؤال:** کدام یک از موارد زیر از مشخصات مورفولوژیک رد پیوند سلولی حاد است؟ (پزشکی اسفند ۸۷)

- (۱) هیالینیزه شدن گلومرول‌ها
 - (۲) فیبروز بافت بینابینی
 - (۳) آتروفی توپول‌ها
 - (۴) التهاب ناحیه اندوتلیال عروق
- پاسخ: گزینه ۴

❑ **سؤال:** در acute graft versus host disease، احتمال نکروز سلول‌های اپی‌تلیال در کدام یک از ارگان‌های زیر کمتر از بقیه است؟ (پزشکی مرداد ۸۸)

- (۱) کبد
 - (۲) کلیه
 - (۳) پوست
 - (۴) روده
- پاسخ: گزینه ۲

❑ **سؤال:** پس زدن فوق حاد حاصل عملکرد کدام قسمت از سیستم ایمنی است؟ (دندان پزشکی اسفند ۹۱)

- (۱) آنتی‌بادی‌های موجود در گیرنده
 - (۲) فعالیت سلول‌های CD4+ در دهنده
 - (۳) فعال شدن سلول‌های CD8+ در گیرنده
 - (۴) افزایش ناگهانی اینترفرون گاما در گیرنده
- پاسخ: گزینه ۱

جزوه ۹۴: پس برای جلوگیری از GVDH باید بین دهنده و گیرنده توازن ایجاد کنیم. در انتقال خون هم به خون اشعه می‌دهیم تا T cell های دهنده هم کمی ضعیف شوند.

GVHD به دو صورت حاد و مزمن دیده می‌شود.

GVHD حاد:

فرم حاد معمولاً چند روز تا چند هفته بعد از پیوند رخ می‌دهد. واکنش T cell ها منجر به نکروز سلول‌های اپی‌تلیال در سه ارگان اصلی یعنی کبد، پوست و روده می‌شود. T cell ها در پوست ایجاد نکروز کرده و منجر به تخریب سلول‌های پوستی می‌شوند. گاهی بثورات به صورت منتشر در پوست ایجاد می‌شود. در کبد، سبب تخریب مجاری صفراوی و در نتیجه، زردی می‌شوند. در دستگاه گوارش به دلیل تخریب و زخم مخاط، بیمار دچار اسهال خونی می‌شود. در کل، سبب بروز علائم ضعف ایمنی می‌شوند.

GVHD مزمن:

فرم مزمن می‌تواند متعاقب فرم حاد رخ داده و یا از همان ابتدا به فرم مزمن باشد. در فرم مزمن GVHD عمده‌ترین تغییراتی که رخ می‌دهد، به صورت فیبروز و اسکروز است. علائم بیماران شبیه علائم بیماری سیستمیک اسکروزیس است که در جلسات بعدی توضیح خواهیم داد. در پوست این افراد، فیبروز رخ می‌دهد که باعث می‌شود پوست سفت و چرمی شکل شود. زردی به علت تخریب و فیبروز کبد می‌تواند رخ دهد. تنگی مری نیز به علت اسکروز مری محتمل است.

راه‌حل‌های GVHD:

GVHD عارضه مرگباری است که اگر درمان و مدیریت نشود، ممکن است منجر به مرگ شود. ولی می‌توان با همخوانی HLA شانس بروز GVHD را کاهش داد (البته نمی‌توانیم احتمال وقوع را صفر کنیم).

به عنوان یک راه حل بالقوه می‌توانیم T cell های دهنده را قبل از پیوند مغز استخوان کاهش دهیم. البته این اقدام مانند شمشیر دولبه می‌ماند؛ چرا که از طرفی وقتی T cell های دهنده را کاهش می‌دهیم، شانس GVHD کم می‌شود اما از طرف دیگر، خطر شکست پیوند و عود لوکمی در فرد گیرنده افزایش پیدا می‌کند زیرا تعداد T cell هایی که نقش محافظت‌کننده دارند و می‌توانند علیه

پاتولوژی عمومی



جلسه یازدهم: ایمنولوژی (۱)

مدرس: دکتر بوذری

نویسندگان: مهدی جوادی، مهرنیا امیدعلی، زهرا اشراق، رسول پژمان، میرمحمد رفیع پور، امیرحسین رنجبری، مریم نجفی راشد

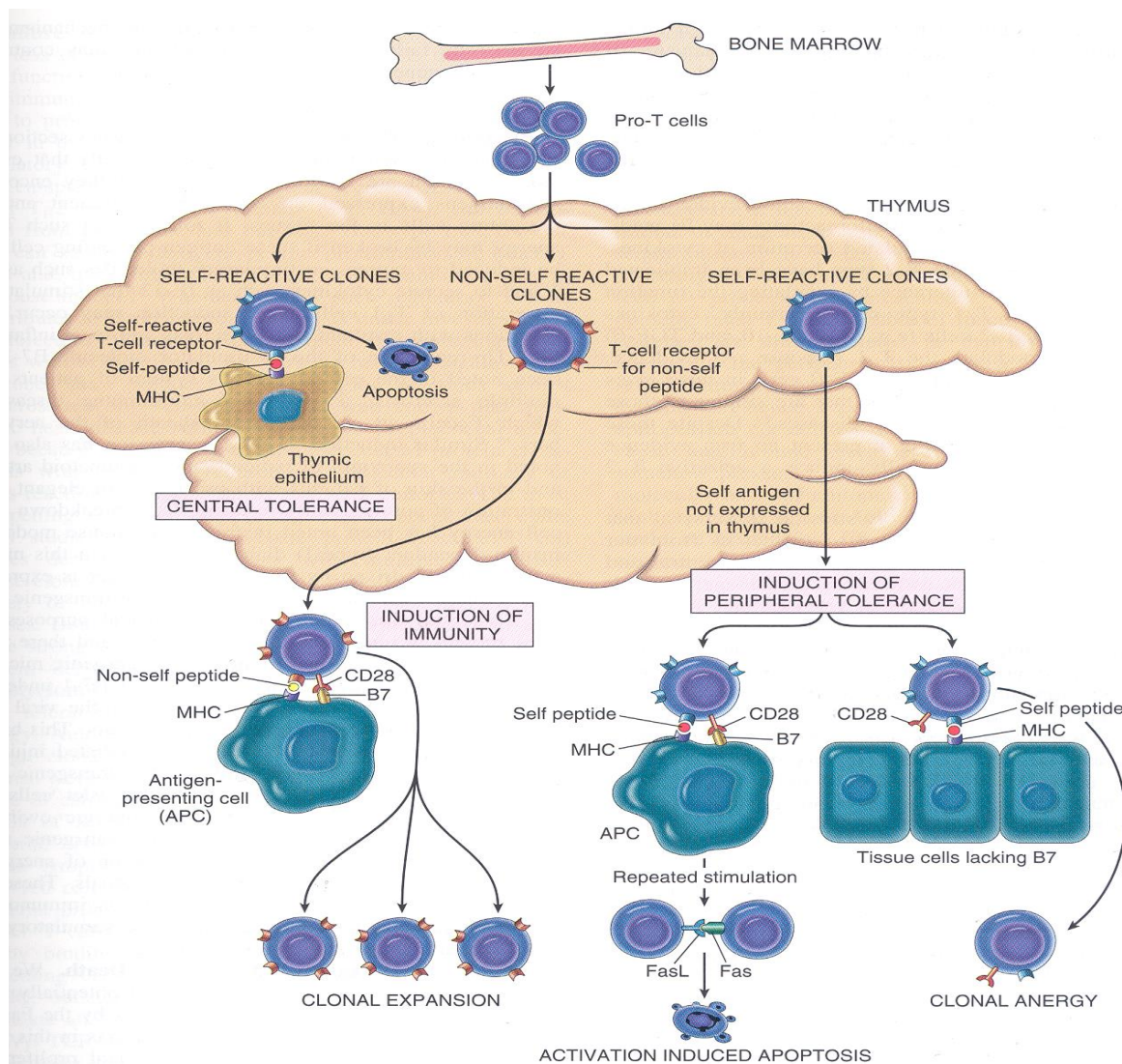
ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

در تصویر زیر، مکانیسم‌های تحمل ایمنی در مورد T cell ها به صورت شماتیک نمایش داده شده است. این سلول‌ها وقتی در مغز استخوان تولید شده و برای بلوغ به تیموس می‌روند، تحت تأثیر تفرانس Central و Peripheral قرار می‌گیرند.

بدین صورت که CTLA-4 به B7 متصل شده و APC ها را مهار می‌کند. این کار شناسایی آنتی‌ژن توسط T cell ها را مختل می‌کند.

جزوه ۹۴: علاوه بر CTLA-4 که به MHC سلول APC متصل شده و آن را مهار می‌کند، LAG3 هم با اتصال به گیرنده CD28 سلول effector T cell سبب غیر فعال شدن آن می‌شود. **رایباز:** regulatory T cell از طریق سایتوکاین‌های سرکوب‌کننده ایمنی IL-10 و TGF- β و نیز مهار رقابتی مولکول‌های B7، باعث خاموش شدن بسیاری از پاسخ‌های لنفوسیت T می‌شود. جهش در فاکتور رونویسی که باعث تکامل این سلول‌ها می‌شود، باعث بیماری IPEX خواهد شد.



کریپتها قرار گرفته‌اند اما وقتی با عوامل میکروبی یا یک سری داروها مواجه می‌شوند، به سطح سلول می‌آیند. در این وضعیت به عنوان آنتی‌ژن بیگانه تلقی شده و سیستم ایمنی به آن‌ها واکنش نشان می‌دهد.

۱. عوامل ژنتیکی: تأثیر ژنتیک نیز در بیماری‌های خودایمنی اثبات شده است به گونه‌ای که اکثر بیماری‌های خودایمنی یک اختلال مولتی‌ژنتیک پیچیده هستند.

جزوه ۹۴: در بیماری‌های ژنتیکی و یا موتاسیون‌ها، مسیرهای تحمل محیطی و مرکزی غیرفعال شده و یا دچار اختلال می‌شوند. تمام بیماری‌های خودایمنی، مولتی‌فاکتور هستند؛ یعنی عوامل متعدد محیطی و وراثتی در آن‌ها نقش دارند.

بسیاری بیماری‌های خودایمنی به صورت Familial بروز پیدا می‌کنند.

بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی با HLA خصوصاً کلاس ۲ در ارتباطند. مثال: افرادی که HLA DR1 و HLA DR4 دارند، مستعد آرتریت روماتوئید (RA) هستند.

همچنین ارتباط بین ژن‌های غیر MHC نیز با بیماری‌های خودایمنی دیده شده است.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)

نوعی بیماری خودایمنی و نوع شایعی از بیماری‌های لوپوس است. این بیماری شیوع نسبتاً بالایی دارد (۱ نفر از هر ۲۵۰۰ نفر) و در زنان ۹ برابر مردان دیده می‌شود و اغلب در دهه سوم و چهارم زندگی (۲۰-۴۰ سالگی) بروز پیدا می‌کند.

جزوه ۹۴: یکی از علل بیماری‌های اتوایمیون، سطح بالای استروژن است (علت شایع‌تر بودن بیماری‌های خودایمنی در زنان).

رایبنز: SLE نوعی بیماری خودایمنی با تظاهرات متنوع و رفتار متغیر است. عمدتاً پوست، کلیه‌ها، غشاهای سرورزی، مفاصل و قلب را گرفتار می‌کند.

از نظر پاتوژنز، طیف وسیعی از اتوآنتی‌بادی‌ها (آنتی‌بادی آنتی-نوکلئار (ANA)، آنتی‌بادی ضد سطح سلول‌های خونی و آنتی‌بادی

اگر شکست (breakdown or failure) به هر دلیل در مکانیسم‌های ترانس ایمنی رخ دهد، بیماری‌های خودایمنی بروز پیدا می‌کنند.

مکانیسم‌های بیماری‌های خودایمنی:

۱. عفونت و آسیب بافتی ناشی از واکنش متقاطع (cross reaction) یا تقلید مولکولی (molecular mimicry): مکانیسمی که در آن یک سری اپی‌توپ‌های یک سری ویروس یا میکروب، با آنتی‌ژن خودی، واکنش متقاطع نشان می‌دهند؛ یعنی به علت شباهتی که آنتی‌ژن خودی و بیگانه به یکدیگر دارند، هنگامی که سیستم ایمنی می‌خواهد عامل بیگانه را نابود کند، به سلول‌های خودی نیز حمله می‌کند. یکی از بیماری‌های بارز این دسته، روماتیسم قلبی (تب روماتیسمی) است که به دنبال عفونت‌های استرپتوکوکی گلو ایجاد می‌شود؛ در واقع فرد دچار یک فارنژیت باکتریال می‌شود اما به دلیل شباهت اپی‌توپ روی استرپتوکوک و دریچه قلبی، فرد دچار روماتیسم قلبی می‌شود. تب روماتیسمی بین بچه‌های ۵ تا ۱۵ ساله شایع است.

مثال دیگر، MS است که T cell ها به دلیل شباهت پروتئین‌های ویروس به پروتئین MBP میلین، به میلین حمله می‌کنند.

۲. Polyclonal B cell Activation: برخی میکروب‌ها اندوتوکسین ترشح کرده و منجر به این اتفاق می‌شوند.

جزوه ۹۴: این اندوتوکسین‌ها می‌توانند آن‌قدر قوی باشند که B cell ها و نیز T cell ها را در حدی فعال کنند که علیه خودی نیز واکنش دهند.

۳. Polyclonal T cell Activation: یک سری از آنتی‌ژن‌ها ملقب به سوپراآنتی‌ژن هستند که موجب فعالیت APC ها و تحریک رسپتورهای T cell شده و در نهایت منجر به فعالیت T cell علیه سلول خودی می‌شوند.

سوپراآنتی‌ژن به MHC II سلول APC و زنجیره بتای TCR، در خارج از جایگاه آنتی‌ژن متصل می‌شود.

۴. آزاد شدن آنتی‌ژن‌های آزاد شده از اسپرماتوزوآ

۵. در معرض قرار گرفتن اپی‌توپ پنهان (Cryptic Epitope) آنتی‌ژن‌های خودی: آنتی‌ژن‌های خودی در داخل

هنگام سمع ریه در بیماران مبتلا به پلوریت، صدایی شبیه سایش دو صفحه بر روی هم شنیده می‌شود.

۷. اختلالات کلیوی: بیشترین علت مرگ بیماران لوپوسی. افزایش پروتئین ادرار به صورت پایدار (Persistent proteinuria) بیشتر از ۳+ (بیش از سه برابر حالت عادی) یا مشاهده Cellular cast (سلول‌های خونی) در ادرار؛ یعنی وقتی نمونه ادرار این افراد را در زیر میکروسکوپ مورد بررسی قرار می‌دهیم Cellular cast متشکل از هموگلوبین، گلبول قرمز و سلول‌های توبولار و گرانولار دیده می‌شود.

میزان طبیعی دفع پروتئین در ادرار: نیم گرم بر دسی‌لیتر

جزوه ۹۴: cast مربوط به نارسایی کلیه و نشانه گلومرونفریت است.

۸. اختلالات نورولوژیک به دلیل رسوب کمپلکس آنتی‌ژن-آنتی‌بادی: این افراد علائمی مانند تشنج (Seizure) را بروز می‌دهند. هرچند ابتدا باید علل دیگر تشنج مثل صرع (Epilepsy) یا علل متابولیک رد شوند تا بتوان این تشنجه‌ها را مرتبط با SLE دانست. همچنین این افراد دچار سایکوز (روان‌پریشی) می‌شوند که در این مورد نیز ابتدا باید سایر علائم روان‌پریشی رد شوند تا بگوئیم این روان‌پریشی مرتبط با SLE است.

جزوه ۹۴: صرع شامل تشنجهای متناوب است.

۹. اختلالات خونی:

آنمی همولیتیک: که در آن گلبول‌های قرمز به اندازه کافی ساخته می‌شوند اما تخریب می‌شوند، فرد دچار لوکوپنی (کاهش WBC-ها)، لنفوپنی (کاهش لنفوسیت‌ها) و همچنین ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت‌ها) می‌شود.

جزوه ۹۴: در آنمی همولیتیک، رتیکولوسیتوز داریم و میزان رتیکولوسیت در خون بالاست.

سه نوع آنمی داریم: اختلال در ساخت RBC، تخریب RBC (مانند آنمی همولیتیک) و از دست دادن RBC به دلیل خونریزی.

۱۰. اختلالات ایمنی: یک سری اتوآنتی‌بادی‌ها در این افراد مثبت می‌شود. اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی برای لوپوس عبارتند از:

آنتی‌فسفولیپید) تولید می‌شوند که علیه ارگان‌ها و سلول‌های مختلف بدن شروع به فعالیت می‌کنند.

جزوه ۹۴: اتوآنتی‌بادی‌ها با گروهی از آنتی‌ژن‌ها، کمپلکس‌های ایمنی را تشکیل می‌دهند که روی ارگان‌های مختلف رسوب کرده و ایجاد اختلال می‌کنند.

۱۱ معیار (Criteria) برای تشخیص SLE تعریف شده است که اگر فردی حداقل ۴ معیار را داشته باشد به این بیماری مبتلاست:

۱. راش پروانه‌ای (Malar Rash): ضایعات پوستی برجسته یا صاف قرمز رنگ به شکل بال پروانه که اغلب روی پوست پل بینی و گونه‌ها به صورت دائمی بروز پیدا می‌کنند و ممکن است برجسته (Malar eminence) یا غیر برجسته باشند.

۲. راش دیسکوئید (Discoid Rash): همان راش پروانه-ای است؛ با این تفاوت که یک سری پوسته‌ریزی و کراتوز (Keratotic scaling) هم دیده می‌شود (کراتین‌سازی با مشکل مواجه می‌شود). همچنین ممکن است فرد دچار آتروفی پوستی در آن ناحیه شده و adnexa و فولیکول‌های مو در آن ناحیه را از دست بدهد.

۳. حساسیت به نور: حساسیت بیش از اندازه به اشعه UV دارند (راش غیرمعمول وقتی در معرض UV قرار می‌گیرند) و وقتی در معرض نور خورشید قرار می‌گیرند، راش‌ها قرمزتر شده و سوزش‌شان افزایش می‌یابد.

۴. زخم‌های دهانی: زخم‌های اغلب بدون درد در دهان یا نازوفارنکس که پزشک با معاینه بیمار متوجه آن‌ها می‌شود.

۵. التهاب مفاصل (Arthritis): به صورت غیر تخریبی (nonerosive) است یعنی غضروف مفصلی تخریب نمی‌شود و ۲ یا تعداد بیشتری از مفاصل محیطی (دست و پا) را درگیر می‌کند که در نتیجه آن تورم، جمع شدن مایع (افیوژن) در اطراف مفاصل و tenderness روی مفاصل اتفاق می‌افتد.

۶. سروزیت (Serositis): التهاب پرده‌های سروزی شامل پلوریت (تجمع مایع در فضای پلورال اطراف ریه، کاهش حجم تنفسی و تنفس دردناک) و پریکاردیت (افیوژن فضای پریکارد، درد، تغییرات EKG).

۱۱. آنتی‌بادی ضد هسته (Antinuclear) یا ANA: این اتوانتی‌بادی نیز در این افراد مثبت می‌شود که البته خاص بیماران لوپوس نیست و در بیماری‌های زیادی ممکن است رخ بدهد.

Anti-smith و Anti-ds DNA. همچنین ممکن است Anti-phospholipid نیز برای این افراد مثبت شود.

TABLE 6-8 1997 Revised Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus*

Criterion	Definition
1. Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur
3. Photosensitivity	Skin rash as a result of exposure to UV light
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a physician
5. Arthritis	Nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
6. Serositis	Pleuritis—convincing history of pleuritic pain or rub heard by a physician or evidence of pleural effusion, or Pericarditis—documented by electrocardiogram or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	Persistent proteinuria $>0.5\text{ g/dl}$ or $>3+$ if quantitation not performed, or Cellular casts—may be red blood cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	Seizures—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance, or Psychosis—in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9. Hematologic disorder	Hemolytic anemia—with reticulocytosis, or Leukopenia— $<4.0 \times 10^9/\text{L}$ ($4000/\mu\text{l}$) total on two or more occasions, or Lymphopenia— $<1.5 \times 10^9/\text{L}$ ($1500/\mu\text{l}$) on two or more occasions, or Thrombocytopenia— $<100 \times 10^9/\text{L}$ ($100 \times 10^3/\mu\text{l}$) in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	Anti-ds DNA, anti-Sm, and/or antiphospholipid
11. Antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with drug-induced lupus syndrome

• رنگ‌آمیزی homogenous or diffuse nuclear:

یعنی هسته به صورت یکدست رنگ ایمونوفلوروسانس را از خود بروز می‌دهد که اغلب نشان‌دهنده آنتی‌بادی علیه کروماتین، هیستون و گاهی ds DNA است.

• رنگ‌آمیزی Rim or peripheral: فقط اطراف هسته رنگ IF را نشان می‌دهد (هسته‌ای را می‌بینیم که دور تا دور آن رنگ گرفته است) که اغلب نشان‌دهنده آنتی‌بادی علیه ds DNA است.

• رنگ‌آمیزی نقطه‌نقطه (speckled): شایع‌ترین الگوی رنگ‌آمیزی ولی کمترین اختصاصیت.

می‌تواند نشان‌دهنده انواع اتوانتی‌بادی‌ها ضد ترکیبات هسته‌ای غیر DNA باشد: Sm Ag (اسمیت)، RNP، SS-A و SS-B.

• رنگ‌آمیزی هستک: اتوانتی‌بادی‌ها علیه هستک (RNA هسته) رنگ می‌گیرند.

تشخیص ANA به روش IFA یک تست حساس برای بیماری لوپوس است (حساسیت بالای ۹۰٪) ولی اختصاصی برای بیماری

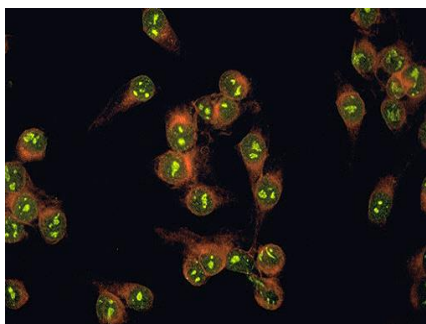
آنتی‌بادی‌های آنتی‌نوکلئار (ANA):

آنتی‌بادی‌های مختلفی در بیماران مبتلا به لوپوس مثبت می‌شود که ممکن است علیه اجزای هسته یا اجزای سیتوپلاسمی باشند. آنتی‌بادی‌هایی که علیه اجزای هسته‌ای هستند، به چهار دسته تقسیم می‌شوند: آنتی‌بادی‌های علیه native DNA، هیستون، پروتئین غیر هیستونی و پروتئین هستک

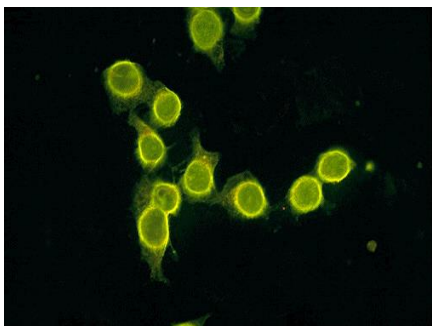
الگوهای IFA:

برای شناسایی این آنتی‌بادی‌ها، از روش‌های مختلف سرولوژی مانند ایمونوفلوروسانس (IFA) استفاده می‌شود با استفاده از رنگ‌آمیزی ایمونوفلوروسانس غیرمستقیم است. به این ترتیب که این اتوانتی‌بادی‌ها را به وسیله ماده فلورسانس نشاندار می‌کنند و بعد زیر میکروسکوپ IF می‌بینند. چهار الگوی مختلف رنگ‌آمیزی در ممکن است دیده شود که هر کدام نشانه وجود یک آنتی‌بادی آنتی‌نوکلئار (ANA) خاص است:

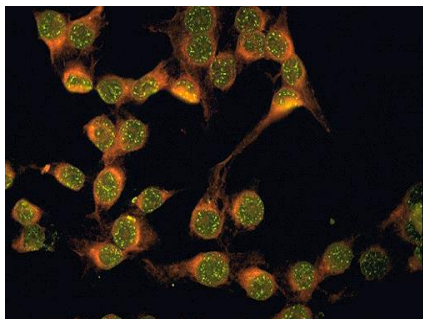
رنگ آمیزی نوکلئولار (هستک) که فقط هستکها رنگ گرفته اند:



رنگ آمیزی Rim (پریفرال) که فقط دور هسته رنگ می گیرد:



رنگ آمیزی نقطه ای یا ناپیوسته هسته:



اتوانتی بادی های دیگر:

اتوانتی بادی های دیگری هم در بیماران مبتلا به لوپوس مثبت می - شود مثل آنتی بادی علیه RBC ها، پلاکت ها و لنفوسیت ها که منجر به تخریب آن ها می شود.

در ۴۰-۵۰ درصد بیماران مبتلا به لوپوس، Ab علیه فسفولیپید هم مثبت می شود. آنتی بادی های آنتی فسفولیپید به آنتی ژن کاردیولیپین متصل می شوند که در تست های سرولوژیک سفلیس مورد استفاده قرار می گیرد. به همین دلیل، بعضی از بیماران مبتلا به لوپوس ممکن است نتیجه مثبت کاذب سفلیس داشته باشند.

لوپوس نیست. ۵ تا ۱۵ درصد افراد نرمال هم ممکن است تیترا پایینی از ANA داشته باشند. همچنین در بیماری های دیگر خودایمنی هم ممکن است ANA مثبت شود. اما دو تست از طریق الایزا و مولتی پلکس فلو برای لوپوس اختصاصی اند:

Ab علیه DNA دورشته ای و آنتی بادی آنتی اسمیت (anti-sm)

جزوه ۹۴: تفاوت حساسیت و اختصاصیت:

تست با حساسیت بالا: منفی کاذب تست خیلی کم است؛

تست با اختصاصیت: مثبت کاذب آن خیلی کم است. به این معنا که درصد کسانی که بیمار در نظر گرفته می شوند و واقعاً بیمار هستند، بالاست.

✓ سؤال: کدام یک از اتوانتی بادی های زیر برای تشخیص SLE کمک کننده تر است ؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

(۱) SCL-70

(۲) Anti-sm

(۳) Jo-1

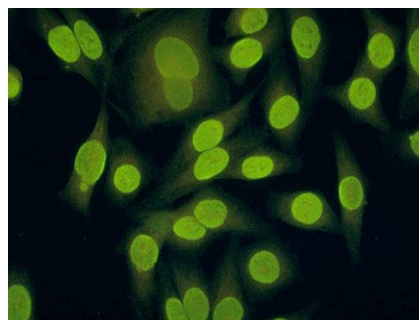
(۴) Anti HLA-D

پاسخ: گزینه ۲

این آنتی بادی ها با سیر بیماری هم ممکن است ارتباط داشته باشند. به این صورت که اگر بیماری تیترا بالایی از anti ds-DNA داشته باشد، نشان دهنده بیماری فعال کلیوی و درگیری بیشتر کلیه است. آنتی بادی های دیگری هم ممکن است با سیر بیماری در ارتباط باشند. مثلاً بالا بودن تیترا anti SS-B نشان دهنده این است که شانس نفريت کلیوی در بیمار کمتر است.

تصاویر الگوهای مختلف رنگ آمیزی IFA:

الگوی رنگ آمیزی هموزن یا diffuse که تمام هسته رنگ می گیرد:



فاکتورهای ایمنولوژیک و مکانیسم‌های آسیب بافتی:

یک سری عوامل ژنتیکی و محیطی باعث می‌شوند که فعالیت سلول‌های T helper و B cell با بیش از اندازه شود (فاکتور ایمنولوژیک)، اتوآنتی‌بادی‌ها ساخته شده و علیه آنتی‌ژن‌های مختلف فعالیت کنند.

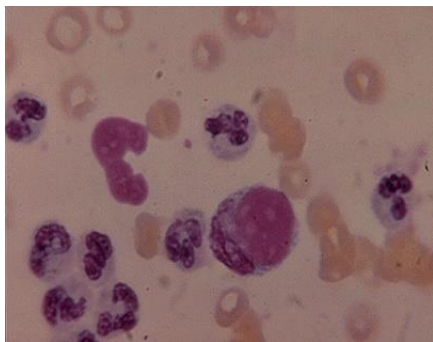
جزوه ۹۴: این Abها و Agها، کمپلکس ایمنی تشکیل داده و در ارگان‌های مختلف رسوب می‌کنند. مثلاً مریض التهاب دارد اما علت آن میکروبیال نیست. تمام این التهابات و اتفاقاتی که می‌افتد به دلیل رسوب کمپلکس است.

👉 **نکته:** آنتی‌بادی‌های anti-DNA پاتوژن، کاتیونی هستند اما آنتی‌بادی‌های anti-DNA تولیدی توسط B cell های فعال شده (اتوآنتی‌بادی‌ها) آنیونی‌اند.

ضایعات احشایی در بیماران مبتلا به لوپوس، از طریق واکنش افزایش حساسیت تیپ III رخ می‌دهند.

اتوآنتی‌بادی‌های علیه RBCها با استفاده از واکنش‌های افزایش حساسیت تیپ II منجر به تخریب RBCها می‌شوند.

در بیماران لوپوسی، LE cell ها (لوپوس‌اریتروسل‌ها) در خون محیطی دیده می‌شوند که همان ماکروفاژها یا PNAهایی هستند که بقایای هسته را بلعیده و وارد خون محیطی شده‌اند.



جزوه ۹۴: ANAها نمی‌توانند به سلول‌های سالم (intact) نفوذ کنند. هر چند، اگر هسته‌های سلول آشکار شود، ANAها قادر به اتصال به آن‌ها هستند و بدین ترتیب، الگوی کروماتین خود را از دست می‌دهند و هموژن می‌شوند که حاصل آن، LE یا اجسام هماتوکسیلین نامیده می‌شود. ماکروفاژهایی که اجسام هماتوکسیلین را می‌بلعند، به LE cell تبدیل می‌شوند.

جزوه ۹۴: آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید در زنان با سقط‌های مکرر نیز افزایش می‌یابد.

☑ **سؤال:** خانم جوانی با ترومبوز، سقط جنین مکرر و تست سرولوژی مثبت کاذب برای سفلیس مراجعه کرده است. کدام تست آزمایشگاهی را برای تشخیص بیماری پیشنهاد می‌کنید؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

۱) anti-phospholipid Ab

۲) factor V leiden

۳) anti-thrombin III level

۴) fibrinogen level

پاسخ: گزینه ۱

عوامل پاتوژنسیته SLE:

- عامل ژنتیکی (بستگان درجه اول: ۲۴٪ در مونوزیگوت-ها، مرتبط با HLA و سایر ژن‌ها)
- محیطی مانند داروها، هورمون‌های جنسی و نور UV

جزوه ۹۴: داروها: علت اصلی یک سری لوپوس‌ها دارو است. در این حالت، تظاهرات لوپوسی خفیف‌تر بوده و یک سری تظاهرات را اصلاً ندارند. چندین دارو در ایجاد لوپوس دارویی دخیل‌اند: پروکائین آمید، ایزونیاژید، هیدرالازین و پنی‌سیلامین D

لوپوس دارویی، با قطع دارو بهبود می‌یابد. تظاهرات، تظاهرات لوپوسی است و درست مانند لوپوس، اتوآنتی‌بادی‌ها ساخته می‌شوند؛ اما علت به وجود آمدن آن داروها بوده و اگر قطع شوند، آنتی‌بادی‌ها نیز از خون مریض پاک خواهند شد و تظاهرات نیز حذف می‌گردند.

هومون‌ها: تحقیقات نشان داده است که سطح بالای استروژن و سطح پایین پایین اندروژن (پیش‌ساز تستوسترون)، استعداد ابتلا به لوپوس را افزایش می‌دهد. شاید به همین دلیل هم هست که لوپوس در زنان بسیار شایع‌تر از مردان است.

جزوه ۹۴: اشعه UV به عنوان یک محرک، سیستم ایمنی را فعال می‌کند. مکانیسم آن به این صورت است که باعث آپوپتوز سلول‌های میزبان شده و منجر به افزایش بار قطعات هسته‌ای و پاسخ التهابی به محصولات سلول‌های مرده می‌شود.

بعد از آن، شایع‌ترین علامت بالینی، التهاب مفاصل (arthritis) است که در ۹۰ درصد بیماران دیده می‌شود. علائم دیگر مانند ضایعات پوستی (۸۵٪ افراد)، تب (۸۳٪)، خستگی (۸۱٪)، کاهش وزن (۶۳٪) و علائم کلیوی (۵۰٪) هم در بیماران دیده می‌شوند. درگیری اعصاب محیطی مثل نوروپاتی محیطی، کمترین تظاهر بالینی در بیماران مبتلا به لوپوس است.

Clinical Manifestation	Prevalence in Patients, %
Hematologic	100
Arthritis	90
Skin	85
Fever	83
Fatigue	81
Weight loss	63
Renal	50
Central nervous system	50
Pleurisy	46
Myalgia	33
Pericarditis	25
Gastrointestinal	21
Raynaud phenomenon	20
Ocular	15
Peripheral neuropathy	14

رایبنا: پوست در بیشتر بیماران درگیر شده و تظاهرات پوستی مشاهده می‌شود که تخریب و نکروز از نوع liquefactive در لایه بازال اپی‌درم و ادم و تجمع IgG در ناحیه اتصال بین درم و اپی-درم مشاهده می‌شود.

یادآوری: در نکروز Liquefactive، بافت از بین رفته و جای آن، مایع بر جای می‌ماند.

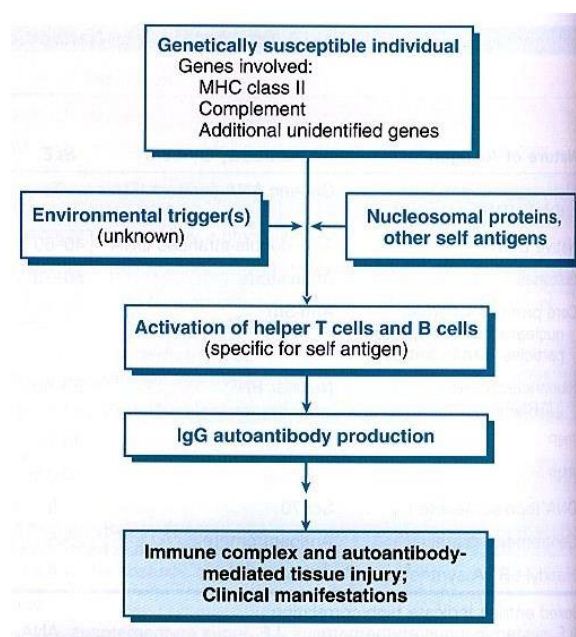
مورفولوژی SLE:

تغییرات مورفولوژیک در بافت بیماران مبتلا به لوپوس متنوع بوده و به نوع اتوآنتی‌بادی، بافتی که کمپلکس ایمنی در آن رسوب کرده و زمان ابتلا بستگی دارد اما مهم‌ترین تغییرات مورفولوژیک در اثر رسوب کمپلکس‌های ایمنی در بافت ایجاد می‌شوند.

تغییرات مورفولوژیک در کلیه:

درگیری کلیه در بیماران مبتلا به لوپوس اهمیت خیلی زیادی دارد؛ به این دلیل که شایع‌ترین علت مرگ بیماران مبتلا به لوپوس نارسایی کلیه است. بنابراین باید کلیه بیماران مبتلا به لوپوس به صورت دوره‌ای مورد بررسی قرار بگیرند و یکی از اقدامات دوره‌ای،

شکل زیر، تصویر شماتیکی را نشان می‌دهد که حاکی از این است که عوامل ژنتیکی و محیطی، همگی می‌توانند سبب فعالیت بیش از اندازه لنفوسیت‌های B و T بشوند و نهایتاً یک سری اتوآنتی-بادی‌ها در لوپوس تولید می‌شوند. آن‌چه باعث آسیب سلول‌ها و ارگان‌های مختلف می‌شود، رسوب کمپلکس‌های Ag-Ab است که در هر ارگانی رسوب کنند، منجر به آسیب و تخریب در آن می‌شوند.



تظاهرات بالینی LSE:

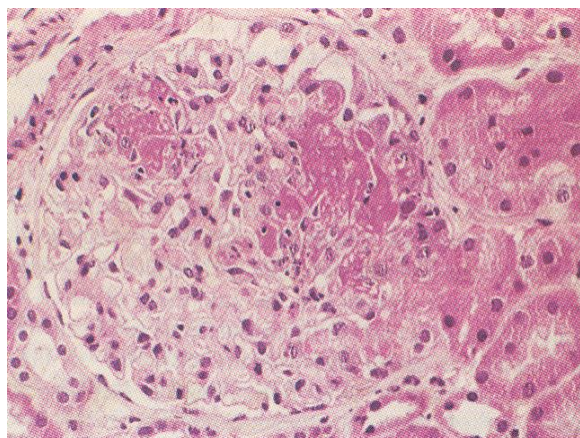
بیماری لوپوس با توجه به این که چه ارگانی را درگیر کرده، تظاهرات بالینی متفاوتی ایجاد می‌کند. اما اختلالات خونی (hematological disorders) حتماً در صد در صد بیماران لوپوسی دیده می‌شود.

جزوه ۹۴: ۱۰۰٪ افراد مبتلا به لوپوس، تغییرات همولیتیک دارند که شامل آنمی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و لوکوپنی است. فرد مبتلا ممکن است یک یا چند مورد از این سه مورد را داشته باشد.

- focal proliferative glomerulonephritis (کلاس III): باز هم در ۲۰٪ بیماران مبتلا به لوپوس دیده می‌شود. با مشاهده بیوپسی کلیه زیر میکروسکوپ نوری، متوجه می‌شویم که کمتر از ۵۰٪ گلوبول‌ها درگیر شده‌اند، هر گلوبول می‌تواند به صورت سگمنتال یا گلوبال درگیر شود و در هر گلوبول هم درگیری‌ها به صورت فوکل (کانونی) است. درگیری به صورت تورم و تکثیر سلول‌های اندوتلیال و مزانژیال به همراه ارتشاح نوتروفیل‌ها و رسوب فیبرونوئید و ترومبوز داخل مویرگی است. اضافه شدن سلول، فضاهای توبولی را تنگ کرده و در نتیجه، فیلتراسیون به خوبی صورت نمی‌گیرد.

رایینز: تظاهرات بالینی از هم‌چوری میکروسکوپی خفیف و پروتئینوری تا یک سدیمان ادراری فعال‌تر با کست‌های RBC و نارسایی حاد و شدید کلیوی متغیر است.

همانطور که در تصویر زیر مشخص است، فقط در یک قسمت از گلوبول رسوب فیبرینوئید و ارتشاح دیده می‌شود.



- diffuse proliferative glomerulonephritis (کلاس IV): در ۴۰ تا ۵۰ درصد بیماران مبتلا به لوپوس دیده می‌شود. اغلب، تظاهرات در این نوع شدید است و شایع‌ترین فرم گلوپرونفریت در بیماران لوپوسی هم همین فرم است. بیشتر از ۵۰٪ گلوبول‌ها به صورت کامل درگیر هستند (برخلاف نوع قبل که کل گلوبول، درگیر نبود و درگیری به صورت فوکل بود). اکثر گلوبول‌ها دچار تزايد سلول‌های اندوتلیال و مزانشیال و حتی اپیتلیال می‌شوند. از لحاظ بالینی ممکن است به صورت ماکروسکوپی یا میکروسکوپی، هم‌چوری و پروتئینوری دیده شود. هایپرنتشن و حتی renal failure هم ممکن است دیده شود.

تهیه بیوپسی از کلیه است. تقریباً در ۱۰۰٪ بیماران مبتلا به لوپوس، کلیه درگیر می‌شود اما ممکن است تظاهرات بالینی وجود نداشته باشند. همچنین ممکن است این درگیری در نمونه‌های بیوپسی کلیه با استفاده از میکروسکوپ نوری دیده نشود. ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا، از لحاظ مورفولوژی تغییراتی را در بیوپسی کلیه نشان می‌دهند اما تقریباً همه آن‌ها هنگام بررسی توسط میکروسکوپ الکترونی و IF این تغییرات را دارا هستند.

جزوه ۹۴: در جدول صفحه قبل ذکر شده که تظاهرات بالینی کلیوی در لوپوس ۵۰٪ است، علائم بالینی از جمله: ادم، دفع پروتئین و هم‌چوری. اگر درگیری کلیه خیلی شدید شود، تا جایی که کلیه نارسا شود، بیمار دچار هایپرنتشن، ادم و همچنین آنمی (به دلیل عدم ترشح اریتروپوئیتین) می‌شود.

مکانیسم پاتوژنز در تمام اشکال گلوپرونفریت در بیماران LSE، رسوب کمپلکس DNA-antiDNA در گلوبول است. این کمپلکس باعث ایجاد واکنش‌های التهابی منجر به تکثیر سلول‌های اندوتلیال، مزانشیال و اپیتلیال و در موارد حادتر، منجر به نکروز گلوبول می‌شود.

یادآوری: در گلوبول، سلوله‌ای اپیتلیال (پودوسیت) در اطراف و اندوتلیال در داخل قرار گرفته‌اند و بین این دو، سلول‌های مزانشیال قرار گرفته‌اند که در گلوبول نقش حمایتی دارند.

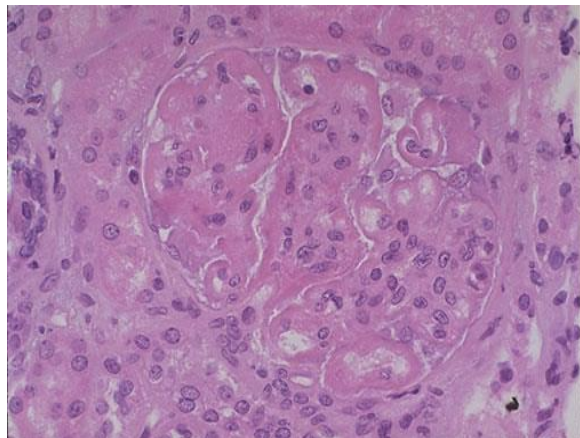
پنج الگوی مختلف درگیری در نمونه بیوپسی کلیه بیماران مبتلا به لوپوس دیده می‌شود:

- الگوی طبیعی (کلاس I): وقتی بیوپسی زیر میکروسکوپ نوری و IF مشاهده می‌شود، گلوبول‌ها و توبول‌های بیمار سالم است ولی با میکروسکوپ الکترونی (EM)، رسوب کمپلکس‌های ایمنی در سلول‌های مزانشیال قابل تشخیص‌اند.

جزوه ۹۴: نام دیگر این الگو، minimal mesangial lupus nephritis است.

- mesangial proliferative lupus nephritis (کلاس II): در ۲۰٪ بیماران مبتلا به لوپوس دیده می‌شود. در آن رسوب کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در سلول‌های مزانشیال اتفاق می‌افتد که این پدیده زیر میکروسکوپ مشاهده می‌شود. یک سری از این رسوبات، گرانوله هستند. معمولاً تظاهرات بالینی بیماران در این نوع کم است؛ یعنی هنوز آسیب زیادی به کلیه وارد نشده است.

در تصویر زیر مشاهده می‌کنید که غشای پایه بسیار ضخیم شده ولی تکثیر سلولی زیاد در آن اتفاق نیفتاده است.



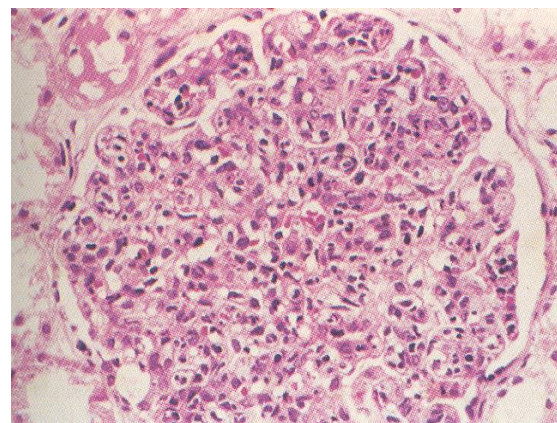
جزوه ۹۴: نفریت لوپوسی اسکروزان، کلاس VI الگوی درگیری کلیه است. اسکروز کامل بیش از ۹۰٪ گلوMERول‌ها که به لحاظ بالینی، end stage بیماری کلیوی این بیماران شناخته می‌شود.

تغییرات پوستی:

تغییرات پوستی در ۵۰٪ بیماران مبتلا به لوپوس دیده شده و به صورت راش‌های پروانه‌ای (malar rash) است که بر روی پل بینی و گونه‌ها است. وقتی راش‌ها در معرض نور آفتاب قرار می‌گیرند، تشدید می‌شوند. در بررسی میکروسکوپی بیوپسی پوست با میکروسکوپ IF، رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در محل اتصال درم و اپی‌درم مشاهده می‌شود. این رسوب منجر به تخریب سلول‌های بازال اپی‌درم و از بین رفتن adnexa (ضمائم پوستی) و ارتشاح سلول‌های التهابی اطراف adnexa می‌شود. بنابراین پوست عملکرد حفاظتی خود را از دست می‌دهد.



جزوه ۹۴: این بیماران اغلب پروتئینوری متوسط تا شدید دارند، به دلیل تنگ شدن فضاهای کلیه، فشار خون بالا نیز دارند که از نوع فشار خون بالای ثانویه است و علت آن، پس زده شدن خون و اختلال سیستم رنین-آنژیوتانسین است.



- membranous glomerulonephritis (کلاس V): در ۱۵٪ بیماران مبتلا به لوپوس دیده می‌شود. رسوب کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی روی غشای پایه (بین سلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال گلوMERول) اتفاق افتاده، غشای پایه بسیار ضخیم می‌شود و به این دلیل ضخیم شدن، بار منفی خود را از دست می‌دهد؛ در نتیجه، پروتئین‌ها به راحتی از طریق غشای پایه فیلتر شده و در ادرار دفع می‌شوند. بیماران مبتلا به لوپوس در این الگو، شدیدترین نوع پروتئینوری را دارند و دچار سندرم نفروتیک و ادم می‌شوند.

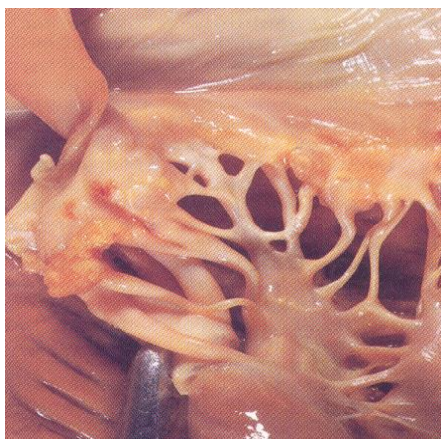
جزوه ۹۴: سندروم نفروتیک: پروتئینوری بیش از ۳/۵ میلی گرم در ۲۴ ساعت، همراه با ادم، هایپرتنشن و غیره.

تا ۱۵ میلی گرم پروتئین در ادرار طبیعی است.

در نفریت لوپوسی ممبرانوس، تعداد سلول‌ها زیاد نمی‌شود؛ بلکه فقط رسوبات خیلی زیاد می‌شوند که در داخل همین غشا اتفاق می‌افتد. با یک رنگ‌آمیزی [EAS] غشاهای ضخیم را در زیر میکروسکوپ می‌بینیم.

👉 **نکته:** رسوبات در کلاس V، ساب‌اپی‌تلیال هستند. در موارد شدید، رسوبات ساب‌اندوتلیال بین اندوتلیوم و غشای پایه، یک نمای wire loop ایجاد می‌کنند.

جزوه ۹۴: روش درمان: تجویز داروهای ضدالتهاب مانند کورتیکواستروئیدها



درگیری مفصل:

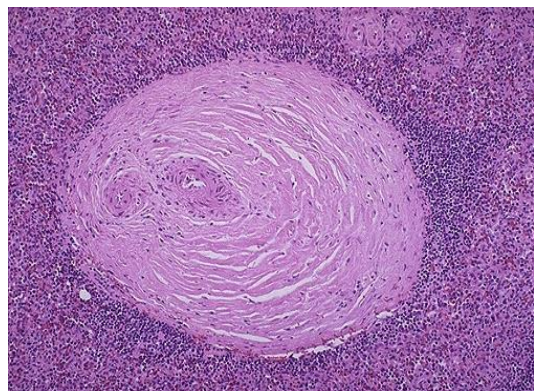
درگیری مفصل در این بیماران شایع است اما با تغییرات آناتومی چشمگیر مثل دفرمه شدن همراه نیست.

سیستم عصبی مرکزی:

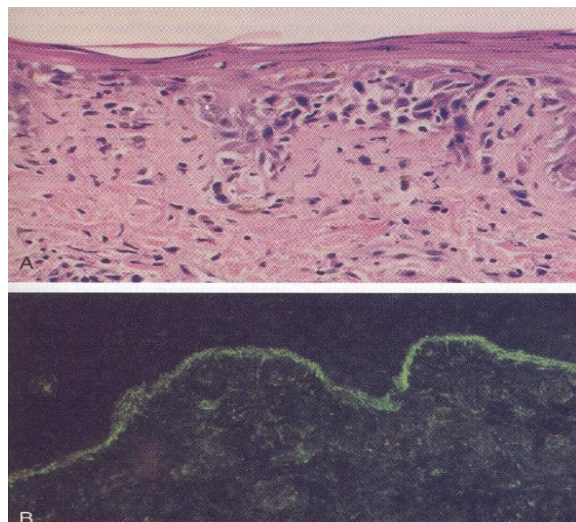
ترومبوز عروق مغزی به دلیل آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید، درگیری‌های نورولوژیک و سایکوز در بیماران با مشکلات شدید رخ می‌دهد.

درگیری طحال:

به علت رسوب کمپلکس‌های آنتی ژن - آنتی بادی، طحال بیماران لوپوسی هم ممکن است مختصری بزرگ شود؛ وقتی علائم میکروسکوپی این طحال را مورد بررسی قرار می‌دهیم، ممکن است افزایش ضخامت کپسول، follicular hyperplasia و یا فیروز متحدمالمرکز (کانسنتریک) با نمای پوست پیازی در اطراف عروق طحال ببینیم (علامت بسیار اختصاصی).



توضیح: adnexa یا ضمائم پوستی، به ساختارهای مرتبط با پوست گفته می‌شود که عملکردی خاص از جمله sensation, lubrication, contractility و heat loss را انجام می‌دهند.



درگیری قلبی عروقی:

سیستم cardiovascular هم در بیماران لوپوسی درگیر می‌شود. همان‌طور که قبلاً گفتیم، شایع‌ترین تظاهرات درگیری سیستم قلبی عروقی، پریکاردیت است اما ممکن است بیمار دچار میوکاردیت هم بشود که به صورت ارتشاح سلول‌های التهابی لایه میوکارد، تاکی کاردی در حالت استراحت و تغییرات EKG دیده می‌شود؛ همچنین ممکن است دچار اندوکاردیت بشود. این اندوکاردیت از نوع non-bacterial است و اغلب دریچه‌های آئورت و میترا را درگیر می‌کند. در این حالت، به علت رسوب کمپلکس‌های آنتی ژن - آنتی بادی روی دریچه‌های قلبی، یک سری بالشتک‌هایی در هر دو طرف دریچه‌ها ایجاد می‌شود که باعث افزایش ضخامت دریچه‌های قلبی شده و از لحاظ عملکردی، دریچه‌ها را دچار اشکال می‌کند (افزایش یا کاهش عملکرد) ولی هیچ‌گونه میکروبی در این اندوکاردیت دیده نمی‌شود که اصطلاحاً به آن اندوکاردیت Libman-sacks یا nonbacterial verrucous endocarditis می‌گویند. در این نوع اندوکاردیت، برآمدگی‌های زگیل‌مانند روی دریچه‌ها، نسبت به اندوکاردیت عفونی کوچک‌ترند.

فشار خون بالا (HTN)، چاقی و هایپرلیپیدمیا در SLE شایع است.

ندارد ولی همان طور که گفتیم، شایع ترین علت مرگ و میر ناشی از SLE، به دلیل نارسایی کلیه و بعد از آن عفونت هاست. درمان-شان نیز معمولاً با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و کورتون انجام می شود.

لوپوس دیسکوئید مزمن:

در این فرم از لوپوس فقط تظاهرات پوستی وجود دارند که به صورت ضایعات روی صورت و سر دیده می شوند و و بقیه درگیری ها یا خیلی کم است یا اصلاً وجود ندارد. ۵ تا ۱۰ درصد موارد این بیماری ممکن است به لوپوس سیستمیک تبدیل شوند.

در ۳۵٪ افراد مبتلا به ایم بیماری، تست ANA مثبت می شود ولی معمولاً مثبت شدن تست double stranded DNA غیرشایع است. در بررسی میکروسکوپ IF هم همان تغییراتی که در لوپوس سیستمیک بود دیده می شود (رسوب کمپلکس Ag-Ab در محل dermoepidermal junction (DEJ)).

لوپوس دارویی:

علت اصلی این نوع لوپوس، یک سری داروها هستند. چندین دارو در ایجاد لوپوس دارویی دخیل اند: هیدرالازین، پروکائین آمید، ایزونیازید و پنی سیل آمین D.

در این افراد، تست ANA مثبت می شود اما علائم بالینی کم و خفیف است.

Anti-ds DNA به صورت غیرشایع مانند لوپوس پوستی مثبت می شود.

درگیری کلیه و CNS غیرشایع است؛ در نتیجه پروگنوز و سیر بیماری شان بهتر است.

آنتی بادی شایع در لوپوس دارویی، آنتی بادی آنتی هیستون است.

✓ سؤال: کدام یک از بیماری های زیر می تواند در طحال باعث فیبروز پری واسکولار شدید در اطراف شریان های Penicillary با نمای onion skin شود؟ (دندان پزشکی اسفند ۸۷)

(۱) سندرم شوگرن

(۲) لوپوس اریتماتوز سیستمیک

(۳) آرتریت روماتوئید

(۴) اسکروز سیستمیک

پاسخ: گزینه ۲

توضیح: به شاخه های شریان مرکزی طحال در پالپ قرمز، penicillar arteries اطلاق می شود.

درگیری سایر ارگان ها:

سایر ارگان ها نیز ممکن است در لوپوس درگیر شوند:

ریه: پلوریت و افیوژن پلورال شایع ترین تظاهرات بالینی در ریه هستند (۵۰٪)؛ علاوه بر این ممکن است آسیب آلوئولی و یا فیبروز مزمن بافت بینابینی در ریه مشاهده شود.

کبد: کبد نیز ممکن است درگیر شود که به صورت vasculitis حاد در مسیر پورت دیده می شود.

مغز استخوان: ممکن است در مغز استخوان، اجسام هماتوکسیلینی (LE) دیده شود که علامت بسیار اختصاصی LSE است.

به طور کلی در لوپوس، تمام ارگان ها می توانند درگیر شوند.

سیر بالینی SLE:

سیر بالینی بیماری بسته به نوع ارگان های درگیر و شدت درگیری آن ها دارد. مهم ترین درگیری ها در SLE، درگیری های کلیوی، هماتولوژیک (خونی) و عروقی هستند. لوپوس معمولاً یک بیماری مزمن است که چندین بار عود کرده و بهبودی پس از چند سال حاصل می شود یعنی بیماری ریتم سینوسی داشته و بیمار در دوره هایی خوب است و در دوره هایی بیماری عود می کند. طی عودهای حاد، کاهش کمپلمان ها (Hypocomplementemia) مشاهده می شود. این عودها (flare-ups) با تجویز استروئیدها درمان می شوند. بقای ۵ ساله بیماران (احتمال زنده ماندن فرد تا ۵ سال آینده)، ۹۰٪ و بقای ۱۰ سال، ۸۰٪ است. پس mortality بالایی

سندروم شوگرن

سندروم شوگرن (Sjogren's Syndrome) نوعی اختلال التهابی مزمن و وابسته به دستگاه ایمنی است (خودایمنی) که با اختلال در عملکرد غدد برون ریز و سایر تظاهرات سیستمیک نمایان می شود. عمده ترین تخریب در غدد بزاقی و اشکی (لاکریمال) به وجود می آید که منجر به علائم keratoconjunctivitis sicca (خشکی و التهاب قرنیه و ملتحمه) و گزروستومی (xerostomia) (خشکی دهان) می انجامد.

جزوه ۹۴: در این بیماری، غشای موکوسی و غدد ترشح کننده مایع (به خصوص مجاری این غدد) در چشم و دهان درگیر می شوند و در نتیجه تظاهرات بالینی عمدتاً در ناحیه دهان و چشم ها، نمود پیدا می کند. شکایت اصلی افراد مبتلا به این بیماری، معمولاً خشکی دهان و چشم هاست.

در keratoconjunctivitis sicca (خشکی چشم)، فرد وجود یک جسم خارجی همچون یک دانه ریگ را در چشم خود احساس می کند.

در گزروستومی (خشکی دهان) به دلیل کاهش ترشح بزاق، حس چشایی و همین طور عمل بلع دچار اختلال می شوند (اختلال در بلع: dysphasia).

دو فرم برای بیماری تعریف شده است:

✓ فرم اولیه (ایزوله): در این حالت، شوگرن به تنهایی و بدون همراهی با سایر بیماری ها، بروز کرده و غدد اشکی و بزاقی را درگیر می کند. هنوز دلیل شناخته شده ای برای بروز این فرم از بیماری پیدا نشده است. به این فرم از بیماری شوگرن، سندرم سیکا (sicca syndrome) هم گفته می شود.

✓ فرم ثانویه: فرم شایع تر بیماری بوده و مرتبط با سایر بیماری های خودایمنی است. شایع ترین بیماری خودایمنی همراه با شوگرن: آرتریت روماتوئید (RA)

✓ **سؤال:** خانم ۲۵ ساله ای با اریتم پروانه ای در صورت، فشار خون طبیعی و پروتئینوری متوسط بدون وجود گلبول قرمز در آزمایش ادرار مراجعه نموده است. در بیوپسی کلیه کدامیک از حالات زیر محتمل تر است؟ (پزشکی اسفند ۸۸)

- (۱) رسوب کمپلکس ایمنی در مزانجیوم گlomerول ها
 - (۲) پرولیفراسیون سلول های گlomerولی همراه با ضخیم شدن غشای بازال
 - (۳) طبیعی بودن گlomerول ها در میکروسکوپ نوری
 - (۴) نکروز سلول ها در لوله های پیچیده ادراری (distal tubules)
- پاسخ: گزینه ۱

✓ **سؤال:** دختر خانم ۱۸ ساله ای با پسیکوز حاد، درد مفاصل، تب خفیف، افزایش فشارخون و قرمزی پوست صورت در دو طرف بینی و خون در ادرار مراجعه نموده است. در آزمایشات، عیار آنتی-بادی های ضد ds-DNA و آنتی ژن smith در سرم وی بالا هستند. کدامیک از انواع واکنش های افزایش حساسیت به احتمال بیشتر، علت بیماری وی است؟ (دندان پزشکی شهریور ۹۰)

- (۱) نوع یک
 - (۲) نوع دو
 - (۳) نوع سه
 - (۴) نوع چهار
- پاسخ: گزینه ۳

✓ **سؤال:** مثبت شدن کاذب سرولوژی سیفلیس در بیمار مبتلا به لوپوس، نشانه وجود کدامیک از آنتی بادی های ذیل است؟ (-) پزشکی شهریور ۹۱ و مشابه دندان پزشکی شهریور ۹۱)

- | | |
|----------------|-------------------------|
| Anti SS-A (۲) | Anticentromere Ab (۱) |
| Anti-sm Ab (۴) | Antiphospholipid Ab (۳) |
- پاسخ: گزینه ۳

✓ **سؤال:** آنتی بادی علیه کدامیک از آنتی ژن های زیر، برای بیماری لوپوس اختصاصی تر است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

- (۱) Centrometric Protein
 - (۲) DNA topoisomerase 1
 - (۳) RNP
 - (۴) dsDNA
- پاسخ: گزینه ۴

اتیولوژی و پاتوژنز:

علت و پاتوژنز بیماری شوگرن خیلی مشخص نیست ولی گفته می- شود ویروس‌ها در ایجاد این سندروم نقش دارند؛ به خصوص نقش ویروس اپشتین بار (EBV) به عنوان trigger در بیماری شوگرن مطرح شده است.

به هر حالت که بیماری شوگرن شروع شود، B cell ها به صورت پلی کلونال فعال می‌شوند (polyclonal B cell activation)؛ در نتیجه، هایپرگاماگلوبولینمی (افزایش ترشح گاماگلوبولین‌ها) را شاهدیم.

تست RF اغلب بیماران مثبت است.

در ۵۰ تا ۸۰ درصد بیماران، تست ANA مثبت می‌شود.

جزوه ۹۴: تست ANA اختصاصی شوگرن نیست و در افراد مبتلا به لوپوس هم نتیجه این تست می‌تواند مثبت باشد، ولی به علت حساسیت بالا، این تست در کنار سایر تست‌ها، برای تشخیص بیماری‌های مذکور کاربرد دارد.

در ۲۵٪ بیماران ممکن است LE cell دیده شود (مانند لوپوس) پس مانند تست ANA، LE cell ها هم اختصاصی نیستند.

جزوه ۹۴: LE cell ها، نوتروفیل‌ها یا ماکروفاژهایی هستند که هسته تغییر ماهیت یافته یک سلول آسیب‌دیده را بلعیده‌اند.

دو اتوانتی‌بادی تقریباً اختصاصی برای تشخیص شوگرن وجود دارد که از دسته اتوانتی‌بادی‌های ضد ریبونوکلوپروتئین‌ها (RNPs) بوده و در بیشتر افراد مبتلا رؤیت می‌شود:

❖ SS-A: مثبت بودن تست مربوط به این آنتی‌بادی بیانگر این است که غیر از غدد اشکی و بزاقی، نواحی دیگری از بدن نیز درگیر این بیماری شده‌اند (فرم extraglandular بیماری).

رایبیز: ۲۵٪ بیماران (به‌خصوص افرادی که آنتی‌بادی ضد SS-A دارند)، دچار فرم خارج غددی (extraglandular) بیماری و درگیری CNS، پوست، کلیه و عضلات می‌شوند.

❖ SS-B: علاوه بر افزایش B cell ها و هایپرگاماگلوبولینمی که به دنبال آن ایجاد می‌شود،

فاکتور دیگری که در این بیماری بسیار آسیب‌رسان است، ازدیاد و فعالیت نابه‌جای T cell ها است. در این حالت، به علت ارتشاح شدید لنفوسیت‌ها، غدد بزاقی بزرگ شده و بر اثر فعالیت لنفوسیت‌های مذکور (که عمدتاً از نوع T CD4+ فعال شده هستند)، ساختار اولیه غدد تخریب می‌شود.

👉 **نکته:** در بیماری شوگرن، با وجود این‌که اتوانتی‌بادی داریم، ولی مکانیسم اصلی تخریب غدد اشکی و بزاقی، با واسطه لنفوسیت‌های T است.

رایبیز: سندروم شوگرن به دلیل واکنش لنفوسیت‌های T CD4+ علیه آنتی‌ژن‌های ناشناخته در سلول‌های اپی‌تلیال مجاری غدد اگزوکرین ایجاد می‌شود. همچنین افزایش فعالیت سیستمیک سلول‌های B (که با حضور ANA و فاکتور روماتوئید (RF)) حتی بدون همراهی با بیماری RA مشخص می‌گردد) دیده می‌شود. هنوز شواهدی که نشان دهد اتوانتی‌بادی‌ها عامل آسیب بافتی اولیه‌اند، در دسترس نیست. یک محرک ویروسی برای شروع بیماری مطرح شده ولی هنوز هیچ ویروسی، به طور قطع به عنوان عامل آن مشخص نشده است. عوامل ژنتیکی در پاتوژنز این بیماری نقش دارند.

بیان برخی انواع HLA، احتمال ابتلای افراد به این بیماری را افزایش می‌دهند. به عبارتی:

HLA DR3+ با احتمال ابتلا به فرم اولیه این بیماری و HLA DR4+ با احتمال ابتلا به فرم ثانویه این بیماری در ارتباط است.

👉 **یادآوری:** بیان HLA DR4، ریسک ابتلا به RA را هم افزایش می‌دهد (۴ برابر).

بین B8، DRW52، DQA1 و DQB2 و سندروم شوگرن هم ارتباطاتی دیده می‌شود.

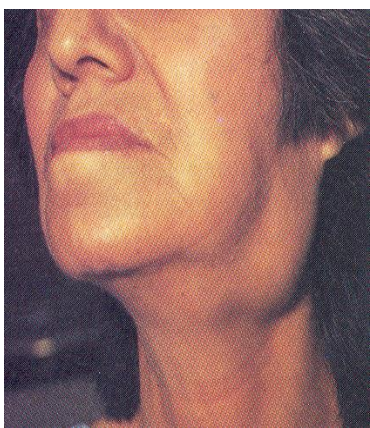
مورفولوژی بیماری:

وقتی از غدد درگیر در سندروم شوگرن نمونه‌برداری می‌شود و از نظر پاتولوژی مورد بررسی قرار می‌گیرد، ارتشاح لنفوپلاسماسل‌ها در داخل غدد اگزوکرین ماژور و مینور (غدد اشکی و بزاقی و غدد ساب‌موکوزال دستگاه GI و تنفسی) دیده می‌شوند که عمدتاً این

جزوه ۹۴: با تخریب غدد اشکی، ترشح اشک کاهش می‌یابد و این اتفاق، باعث خشکی سطح چشم خواهد شد. با کاهش ترشح اشک، قرنیه عملاً یکی از مکانیسم‌های دفاعی خود را از دست می‌دهد و به شدت آسیب‌پذیر و مستعد تخریب می‌گردد تا حدی که حتی در مواجهه با هوای سرد هم آسیب دیده و زخم قرنیه ایجاد می‌کند. متعاقب آسیب به قرنیه، اختلال در دید (تاری) به وجود می‌آید. سوزش، خارش و قرمزی بیش از حد چشم‌ها هم از نتایج خشکی قرنیه هستند.

به همین نحو با تخریب غدد بزاقی و کاهش ترشح بزاق، ابتدا خشکی دهان و در ادامه به واسطه نقش مؤثری که بزاق در بلع، حفاظت از دهان و کمک به حس چشایی دارد، مشکلاتی در بلع، سلامت دهان و حس چشایی ایجاد می‌شود. پوسیدگی دندان‌ها (که از نتایج غیرمستقیم کاهش بزاق است) شدت می‌یابد.

تورم غده بزاقی در فرد مبتلا به سندروم شوگرن:



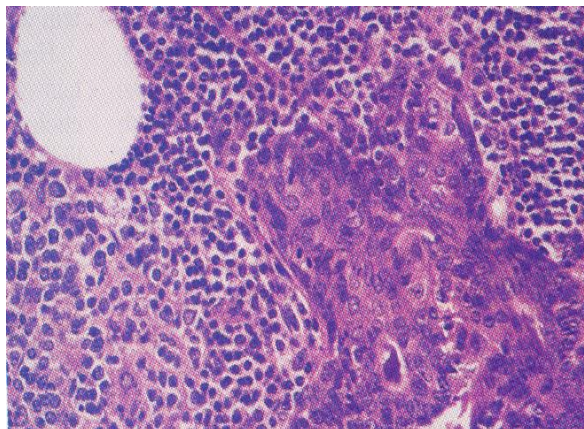
در نیمی از مبتلایان، غده پاروتید بزرگ و متورم می‌شود.

ممکن است لارنژیت و برونشیت - پنومونیت راجعه (recurrent bronchitis pneumonitis) دیده شود.

تظاهرات خارج‌غددی: سینوویت، فیبروز ریوی و نوروپاتی محیطی درگیری کلیه به صورت RTA (renal tubular acidosis) (اسیدوز توبولار کلیوی)، (مقادیر غیرنرمال اوریک- اسید ادرار)، فسفاتوری و آمینواسیدوزی

از آن جهت که در این بیماری، تزايد شدید و پلی کلونال لنفوسیت- های B صورت می‌پذیرد، خطر ابتلا به لنفوما در این بیماران بالاست (حدود ۴۰ برابر حالت نرمال). این لنفوم عموماً از نوع Marginal

سلول‌ها منجر به تخریب سلول‌های اپی‌تلیال غدد اکزوکراین می‌شوند. در این بیماری، تشکیل فولیکول‌های لنفاوی دستخوش تغییر (کاهش یا افزایش) می‌شود و جزایر لنفوایپیتلیالی شکل می‌گیرند. آسیب‌های ثانویه به صورت زخم در قرنیه، دهان و بینی مشاهده می‌شوند. همچنین ممکن است درگیری کلیه به صورت نفریت بینابینی به همراه نقص در انتقال دیده شود (اما ضایعه گلومرال نداریم). در پوست هم vasculitis دیده می‌شود.



جزوه ۹۴: معمولاً از لب پایین بیمار بیوپسی تهیه می‌شود.

نفوذ سلول‌های التهابی به میان سلول‌های اپی‌تلیال غدد بزاقی، سبب ایجاد جزایر لنفوایپیتلیالی می‌شود.

تظاهرات بالینی:

اغلب (۹۰٪) در زنان بالای ۴۰ سال این بیماری دیده می‌شود.

۶۰٪ بیماران، مبتلا به یک بیماری خودایمنی دیگر به صورت همزمان هستند که همان‌طور که گفته شد، شایع‌ترین آن‌ها، RA است.

علائم مربوط به تخریب غدد اکزوکراین:

- keratoconjunctivitis: که منجر به تاری دید، سوزش و خارش چشم می‌شود.
- xerostomia: مشکل بلع (dysphagia)، حس چشایی، ترک و شیار در دهان

به ترکیب درگیری غدد اشکی و بزاقی، سندروم Mickulicz می‌گویند که ویژه سندروم شوگرن نیست؛ بلکه در سارکوئیدوز و لنفوما و لوکمی نیز دیده می‌شود.

بیماری SS بر اساس سیر بالینی، به دو فرم منتشر (diffuse) و محدود (localize) تقسیم‌بندی می‌شود:

✓ در فرم diffuse، در ابتدا درگیری وسیع پوست را داریم که با گرفتاری زودرس احشایی نیز همراه است. در نتیجه در این فرم پروگنوز شدیدتری داریم (روند پیشرفت بیماری شدیدتر است).

جزوه ۹۴: پیش‌آگهی (prognosis) یک اصطلاح پزشکی برای پیش‌بینی احتمال بقای بیمار است. این پیش‌بینی با توجه به وضعیت بالینی بیمار و پیشرفت‌های دانش پزشکی در زمینه درمان بیماری صورت می‌پذیرد. پیش‌آگهی بیشتر در مورد بیماری‌های بدخیم کاربرد دارد.

✓ در فرم localize که به آن CREST Syndrome هم گفته می‌شود، درگیری خفیف بوده و عمدتاً محدود به پوست است (اغلب محدود به پوست انگشتان که به تدریج به ناحیه ساعد و صورت نیز کشیده می‌شود). درگیری احشایی دیده نمی‌شود ولی در مراحل انتهایی بیماری ممکن است درگیری احشایی پیدا کنند (درگیری احشایی دیررس) و به همین دلیل، بیماری سیر کاملاً خوش‌خیمی دارد.

CREST از ابتدای تظاهرات شایع این سندروم گرفته شده است: C: calcinosis (رسوب کلسیم در قسمت‌های مختلف پوست به دلیل اختلال در متابولیسم فسفر)

R: Raynaud phenomenon (پدیده رینود)

E: esophageal dysmotility (اختلال حرکتی مری به دلیل اسکلروز در دیواره مری)

S: sclerodactyly (سفتی انگشتان و محدودیت حرکت)

T: telangiectasia (اتساع رگ‌های محیطی به صورت لکه‌های قرمز)

جزوه ۹۴: تشکیل رسوب کلسیم در هرگونه بافت نرم را کلسینوز می‌گویند. در مورد اسکلروز سیستمیک، این بافت نرم، معمولاً پوست است. پوست این بیماران به همین دلیل بسیار ضخیم و سفت می‌شود (صورت ماسکه می‌شود و نمی‌توان به آن میمیک حالت داد).

پدیده رینود: از علائم مختص به این بیماری نیست و در افراد سالم هم می‌تواند دیده شود. در سرمای شدید (حتی احساسات شدید و

Zone B-Cell Lymphoma است که نوعی لنفوم غیر هوچکینی است (Non-Hodgkin's Lymphoma or NHL).

۱٪ بیماران مبتلا به شوگرن، به لنفوم غیر هوچکینی مبتلا می‌شوند که شایع‌ترین فرم آن، marginal zone lymphoma است.

تشخیص بیماری هوچکین با استفاده از بیوپسی لب تحتانی است.

اثرات ظاهری سندروم شوگرن:



اسکلروز سیستمیک (systemic sclerosis or SS):

همان‌طور که از نامش پیداست، در این بیماری، یک اسکلروز در قسمت‌های مختلف بدن به ویژه پوست اتفاق می‌افتد و به دلیل ارتشاح سلول‌های التهابی، فیبروز ایجاد می‌شود. پس شایع‌ترین محل درگیری پوست است ولی احشا هم ممکن است درگیر شوند.

رایبِنز: اسکلروز سیستمیک یک اختلال ایمنولوژیک است که با فیبروز بیش از حد در بافت‌های متعدد، بیماری انسدادی عروق (atherosclerosis) و شواهد خودایمنی (عمدتاً به صورت تولید اتوآنتی‌بادی‌های متعدد) مشخص می‌شود.

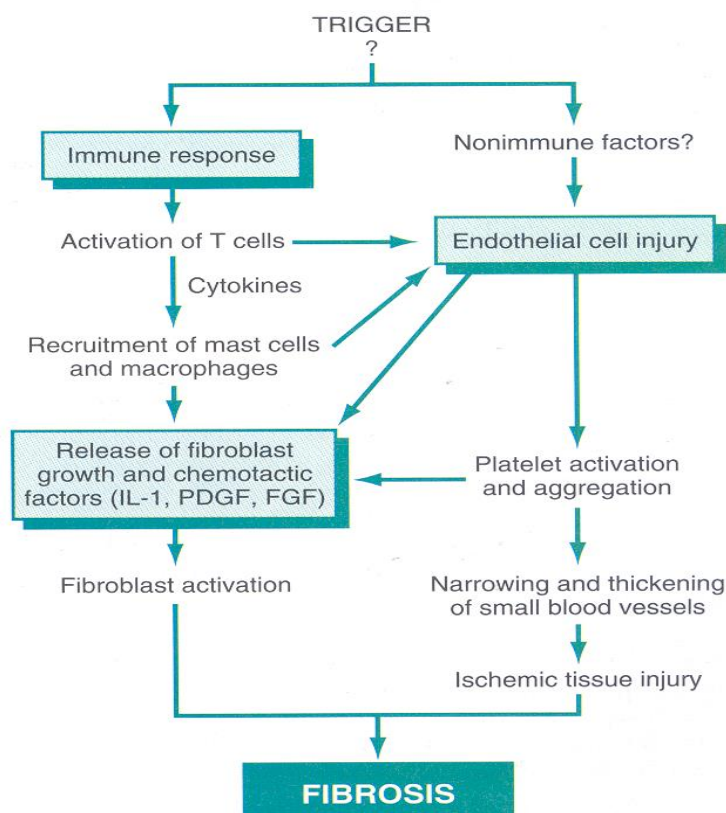
جزوه ۹۴: از آن جایی که عمده‌ترین بخش درگیر در این بیماری، پوست است، این اختلال معمولاً اسکلروderمی هم نامیده می‌شود.

دو آنتی‌بادی اختصاصی Scleroderma:

- Anti SCL 70: مثبت در فرم diffuse بیماری
- Anti-Centromere: مثبت در سندروم CREST

در این شکل زیر عواملی را می‌بینید که می‌توانند به عنوان تریگر، موجب تحریک سیستم ایمنی شوند.

آنچه که در systemic sclerosis اتفاق می‌افتد، فعالیت بیش از اندازه فیبروبلاست‌هاست که منجر به فیبروز می‌شود.



جزوه ۹۴: Trigger (محرک و شروع‌کننده) این بیماری می‌تواند عفونت ویروسی و غیره باشد. (رایبیز: علت این بیماری ناشناخته است ولی احتمالاً عوامل ژنتیکی و محیطی در آن دخیل‌اند). این trigger به دو صورت عمل می‌کند:

۱) موجب برانگیخته شدن پاسخ ایمنی می‌شود. در این صورت، تریگر، T cell ها (غالباً Th2 ها) را فعال کرده و این سلول‌ها، سایتوکاین‌های مختلفی را ترشح می‌کنند. ماست سل‌ها و ماکروفاژها به کمک این سایتوکاین‌ها فراخوانده می‌شوند. در ادامه فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF) و تعدادی فاکتور کموتاکتیک نظیر IL-1 و فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) آزاد شده و

آنی هم می‌توانند باعث بروز این پدیده شوند)، به علت انقباض ناگهانی عروق به خصوص شریان‌های کوچک دست و پا، خون‌رسانی به اندام‌های مذکور، مختل شده و در نتیجه بخش دیستال این اندام‌ها، به ویژه انگشتان، سفید می‌شوند. به دنبال این اتفاق، بازگشت وریدی مختل شده و در نتیجه، خون سیاهرگی در انگشتان باقی مانده و پوست از رنگ سفید به رنگ آبی کبود، درمی‌آید (سیانوز). اگر در ادامه دست و پا گرم شوند، رنگ پوست به حالت طبیعی خود (قرمز) بازمی‌گردد. این تغییرات ظاهری با درد، بی‌حسی و گزگز همراه است. این پدیده در افراد سالم هم اتفاق می‌افتد ولی در افراد مبتلا به SS، به دلیل اسکروزوزی که جدار عروقشان را درگیر کرده است، شدیدتر رخ می‌دهد.

اختلال حرکت مری، به دلیل اسکروزوز مری رخ می‌دهد. در حالت عادی پس از بلع غذا، مری انقباضاتی انجام می‌دهد که موجب عبور غذا می‌شود و در نهایت، دریچه LES (کاردیا یا اسفنکتر تحتانی مری) (Lower Esophageal Sphincter) باز شده و محتویات مری به معده تخلیه می‌شوند؛ اما در افراد مبتلا به این بیماری، هم پایین رفتن غذا و هم باز شدن دریچه کاردیا به سختی صورت می‌پذیرد. در این بیماران، مری به دلیل اسکروزوز، همچون لوله لاستیکی سفت است که از نتایج این سفتی، اختلال در حرکات مری است. فشار دریچه LES بالا می‌رود. این بیماران مشکل رفلاکس گاستروازوفژیال دارند. در نتیجه، با بازگشت محتویات اسیدی معده به مری، بافت ناحیه تحتانی مری دچار متاپلازی می‌شود (Barrett's esophagia). این اتفاق در ادامه می‌تواند به دیسپلازی و در نهایت، به سرطان مری منجر شود.

اسکلروداکتیلی: زبری، سفت‌شدگی و تورم موضعی پوست انگشتان که منجر به اختلال در حرکت‌شان می‌شود.

تلائنژکتازی: اتساع بیش از اندازه مویرگ‌های کوچک زیر سطح پوست که به عوارضی مثل تشکیل عقده‌های کوچک سرخ‌فام در پوست منجر می‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی:

هایپر گاما گلوبولینمی: در ۵۰ درصد مبتلایان دیده می‌شود.

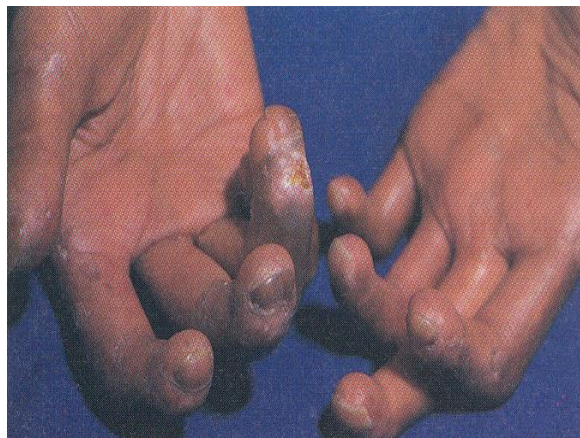
ANA: در ۷۰ تا ۹۰ درصد مبتلایان مثبت است.

RF: در ۸۵ درصد مبتلایان مثبت است.

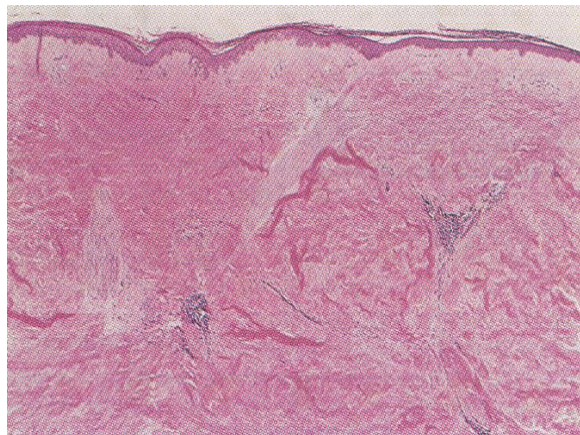
کلاژن متراکم در درم ایجاد می شود و اپی درم نازک می شود. ضمام (adnexa) درم دچار آتروفی شده و افزایش ضخامت هیالین را در جدار آرتریول ها و مویرگ های درم مشاهده می کنیم.

با از بین رفتن غدد آپوکرین، ریزش مو رخ داده و پوست نمایی یک دست و صورتی رنگ پیدا می کند.

در مراحل پیشرفته بیماری، انگشتان، نمای نوک باریک و چنگالی پیدا می کنند، دامنه حرکات مفاصل محدود شده و صورت به یک ماسک کشیده تبدیل می گردد. عدم خون رسانی کافی ممکن است باعث بروز زخم های پوستی و تغییرات آتروفیک در انتهای انگشتان و حتی قطع خودبه خودی انگشتان (auto amputation) شود.



در شکل زیر، بیوپسی پوست نشان داده شده است. بیمار adnexa خود را از دست داده و جای آن را اسکلروز گرفته است.



■ **GI:** علاوه بر مری (Esophageal Dysmotility) که گفتیم به دلیل آتروفی مخاط و فیبروز زیرمخاط و لایه عضلانی، عملکرد دریچه LES دچار اختلال شده و در نتیجه، به دلیل رفلاکس از معده به مری، خطر دیسپلازی و حتی سرطان مری

فیبروبلاست ها فعال می گردند. در نهایت، با عملکرد فیبروبلاست ها (ساخت کلاژن)، فیبروز اتفاق می افتد.

۲) به کمک فاکتورهای غیر ایمنی، اثر خود را اعمال می کند. در این حالت آسیب به سلول های اندوتلیال رؤیت می شود. در این فرم، trigger از دو راه نقش خود را ایفا می کند:

الف) باعث فعال شدن فیبروبلاست ها می شود (که در ادامه مانند مسیر بالا به تشکیل فیبروز منتهی می شود).

ب) باعث فعال شدن و تجمع پلاکت ها می شود. این پلاکت ها مسیر عروق کوچک را تنگ می کنند و یا می بندند و در نتیجه بافت دچار ایسکمی می شود که خود عاملی برای ایجاد فیبروز است.

مورفولوژی بیماری:

از لحاظ مورفولوژی اندام های مختلفی درگیر می شوند:

■ **پوست:** شایع ترین اندامی که درگیر می شود. اغلب حالت سفتی و اسکلروز در انگشتان صورت گرفته و محدودیت حرکتی ایجاد می شود.

در این بیماران، به دلیل آسیب سلول های اندوتلیال و ترومبوز در عروقتان، خون رسانی به انگشتان مختل شده، زخم هایی در انگشتان ایجاد گردیده و پوست شان دچار آتروفی می شود.

در اثر اختلال در خون رسانی، زخم ها طولانی مدت باقی مانده و حتی موجب Auto amputation می شوند.

در ۱۰۰٪ مبتلایان به Scleroderma، آسیب microvascular وجود دارد. یعنی علاوه بر اسکلروز، آسیب به سلول های اندوتلیال و مشکل خون رسانی در همه افراد دیده می شود.

جزوه ۹۴: اکثریت قریب به اتفاق بیماران، آتروفی منتشر و اسکلروتیک پوست (اپی درم) دارند که معمولاً از انگشتان و نواحی دیستال اندام فوقانی شروع شده و به نواحی پروگزیمال بازو، شانه، گردن و صورت گسترش می یابد.

در مراحل اولیه، نواحی پوستی درگیر شده، ادماتو (متورم) بوده و قوام خمیری دارند. با پیشرفت بیماری، فیبروز پیش رونده درم جای مرحله ادماتو را می گیرد و فیبروز به ساختارهای زیرجلدی به شکل محکمی می چسبد. در این مرحله، افزایش قابل توجهی در میزان

خلاصه مشخصات بیماری:

- ✓ این بیماری در زنان سه برابر مردان شایع است.
- ✓ اغلب در سنین ۶۰-۵۰ دیده می‌شود.
- ✓ درگیری مشخص پوست دیده می‌شود.
- ✓ پدیده‌ی ریتود: در ۷۰٪ موارد، پیش از سایر علائم دیده می‌شود و به دلیل وازواسپاسم برگشت پذیر شریان‌ها رخ می‌دهد. از آنجایی که در این افراد خون‌رسانی مختل می‌شود، در معرض هوای سرد به دلیل انقباض عروق (وازواسپاسم)، اندام‌ها سفیدرنگ می‌شوند. سپس بازگشت وریدی دچار اختلال می‌شود و به دلیل تجمع خون وریدی، رنگ سفید به آبی تبدیل می‌شود. در نهایت با برقراری مجدد خون‌رسانی مناسب، به رنگ قرمز باز می‌گردد.
- ✓ از علائم دیگر این بیماران می‌توان موارد زیر را نام برد:

Dyspnea و Proteinuria, Malabsorption, Dysphagia

- ✓ بسیاری از بیماران به سمت فشار خون شدید و بدخیم malignant hypertension پیش می‌روند که به دلیل درگیری کلیه بوده و که موجب نارسایی عروق و در نتیجه نارسایی کلیه می‌شود. این وضعیت، بدترین تظاهر بالینی بیماری است.
- این سیری است که در بیماران مبتلا به systemic sclerosis طی می‌شود و درمان‌شان با داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی و کورتون صورت می‌گیرد.

بیماری درماتومیوزیت (Dermatomyositis)

درماتومیوزیت یک بیماری چندارگانی خودایمنی است:

- ❖ التهاب همزمان پوست و عضلات اسکلتی (میوپاتی)
- ❖ هم در کودکان و هم در بالغین
- ❖ تغییر رنگ heliotrope (بنفش) پلک بالا همراه با ادم پری‌اوربیت (راش هلیوتروپ)
- ❖ پلاک‌های اریتماتوی قرمز تیره دردناک در سطح پشتی برجستگی‌های استخوانی نظیر مفاصل انگشتان، آرنج و زانو و محدودیت حرکت در آن‌ها (علامت گوترون)
- ❖ تضعیف عضله به آهستگی، به صورت دوطرفه و متقارن رخ داده و معمولاً در ابتدا، عضلات پروگزیمال کمربند شانه‌ای و لگنی را درگیر می‌کند.

وجود دارد، در قسمت‌های دیگر لوله گوارش هم ممکن است مشکلاتی ایجاد شود؛ مثلاً اختلالات حاصل از این بیماری در دئودنوم، باعث آتروفی مخاط و کلاژنیزه شدن و فیبروز شدید زیرمخاط و لامینا پروپریا می‌شود. در نتیجه این تغییرات، ویلی‌ها و میکروویلی‌ها کاهش یافته و سندروم سوءجذب (malabsorption syndrome) ایجاد می‌شود.

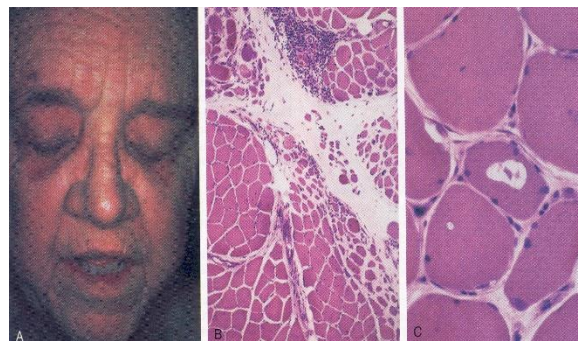


- سیستم عضلانی اسکلتی (musculoskeletal): در ساینوویوم به علت اسکروز کلاژنی، محدودیت حرکت در مفاصل (limitation of motion or LOM) وجود دارد که ندرتاً به تخریب مفاصل می‌انجامد. همچنین در این افراد آتروفی عضلات دیده می‌شود.
- ریه: در ۵۰٪ از بیماران، فیبروز بینابینی منتشر در ریه دیده می‌شود. همچنین فرد دچار فشارخون ریوی (pulmonary hypertension) می‌شود.
- قلب: پریکاردیت همراه با افیوژن، فیبروز میوکارد و افزایش ضخامت آتریول‌های داخل میوکارد نیز محتمل است.
- کلیه: ۶۶٪ از بیماران درگیری کلیه نیز دارند که اغلب عروق interlobar آن‌ها درگیر می‌شود. در واقع افزایش ضخامت اینتیمیای عروق کلیوی به علت رسوب کلاژن و موکوپلی‌ساکارید (MPS) صورت گرفته، تکثیر متحدالمرکز (کانسنتریک) سلول‌های لایه اینتیمای مشابه با هایپرنتشن رخ می‌دهد. خون‌رسانی مختل شده و در نتیجه، hypertension در ۳۰٪ موارد ایجاد می‌شود (همراه با ضایعات شدیدتر، نکروز فیبرینوئید، ترومبوز و انفارکتوس).
- ۵۰٪ علل مرگ در این بیماران، به دلیل درگیری کلیه و نارسایی‌های آن است.

❖ این افراد در برخاستن از روی صندلی و بالارفتن مشکل دارند.



در بیوپسی عضلات زیر میکروسکوپ، ارتشاح سلول‌های التهابی را می‌بینیم که باعث از بین رفتن باندل‌های عضلانی می‌شوند.



بیماری پلی‌میوزیت (Polymyositis)

- ❖ درگیری عضلات مشابه الگوی درماتومیوزیت
- ❖ عدم درگیری پوست (برخلاف درماتومیوزیت)
- ❖ بیشتر در بالغین
- ❖ به دلیل شانس بیشتر بدخیمی‌های احشایی، نسبت به درماتومیوزیت شدیدتر است.

❖ ارتشاح سلول‌های التهابی در عروق و تخریب دیواره عروق و اختلال در خون‌رسانی

اتیولوژی و پاتوژنز:

علت این دو بیماری شناخته‌شده نیست.

در درماتومیوزیت: ساختار عروق ریز توسط آنتی‌بادی‌ها و سیستم کمپلمان مورد حمله قرار می‌گیرد. همچنین التهاب و تخریب فیبرهای عضلانی رخ می‌دهد. $CD4^+$ T ها و B cell ها در فیبرهای عضلانی دیده می‌شوند.

در پلی‌میوزیت: آسیب با واسطه ایمنی سلولی توسط سلول‌های $CD8^+$ T و ماکروفاژها رخ می‌دهد.

در میوزیت ناشی از اینکلوژن‌بادی، پاتوژنز مشخص نیست.

یافته‌های آزمایشگاهی:

ممکن است برای این دو بیماری، ANA و RF مثبت شود.

اما آنچه اختصاصی این دو بیماری است (اما حساسیت پایین)، آنتی‌بادی Anti-Jo-1 است که علیه آنزیم tRNA سنتتاز ساخته می‌شود. این آنتی‌بادی در ۱۵ تا ۲۵ درصد افراد مثبت شده و نشان‌دهنده همراه بودن بیماری با فیبروز ریوی بینابینی است.

بیماری بافت همبند مختلط یا Mixed MCTD (Connective Tissue Disease):

در این بیماری، تظاهرات بالینی چند بیماری SLE، پلی‌میوزیت و اسکروز سیستمیک دیده می‌شود اما شدتشان کمتر است.

تیتراژ آنتی‌بادی بر ضد U1 RNP بالاست.

درگیری کلیه در افراد مبتلا به این بیماری کمتر دیده می‌شود.

پروگنوز این بیماری بهتر از موارد قبلی بوده و به داروهای کورتیکواستروئیدی بسیار خوب پاسخ می‌دهد.

پاتولوژی عمومی



جلسه دوازدهم: ایمنولوژی (۲)

مدرس: دکتر بوذری

نویسندگان: حسنا نبیونی، فاطمه حسین‌رمضانی، فاطمه برنا، مریم نجفی راشد، زهرا سلگی

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

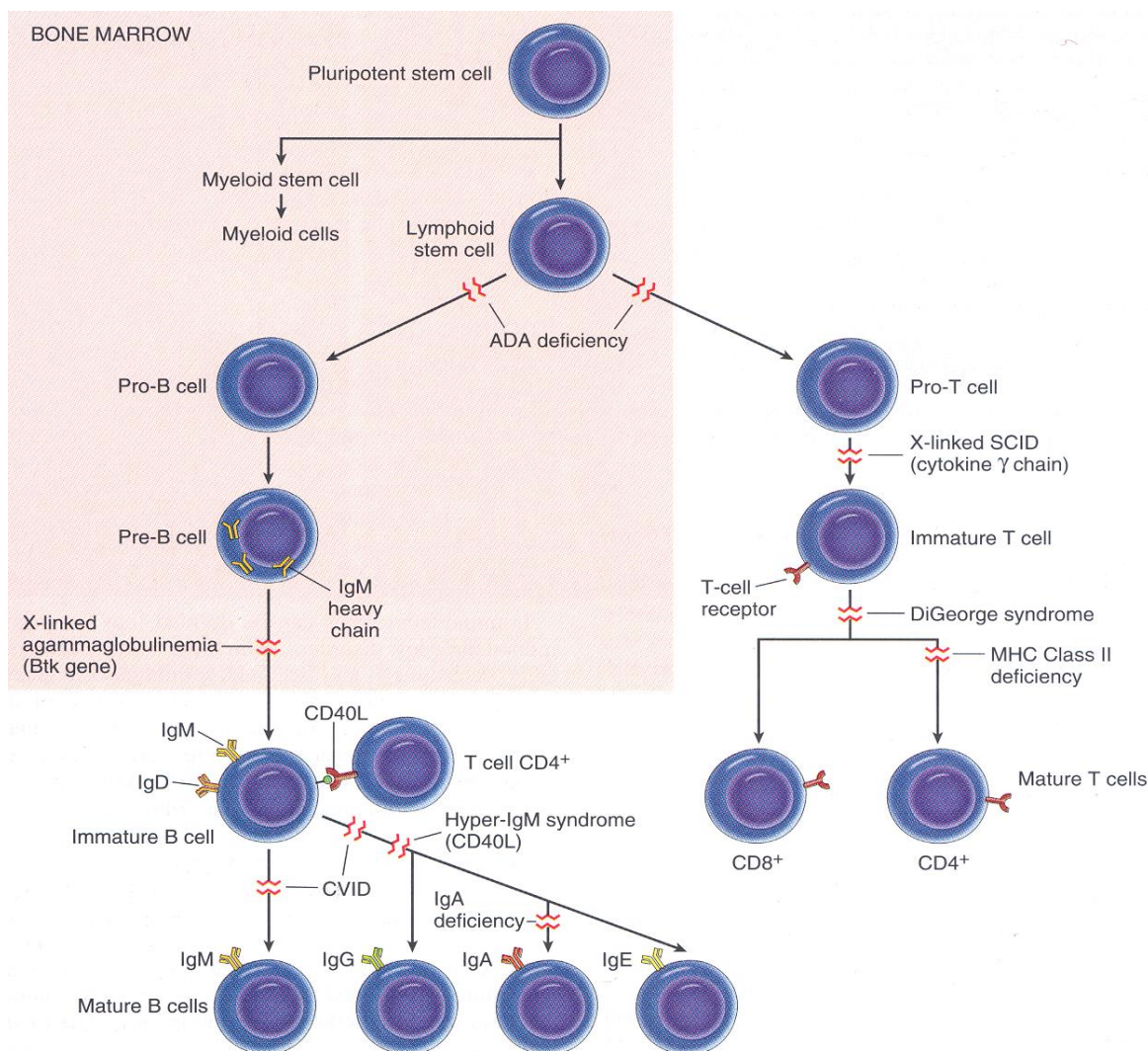
خوشبختانه نقایص ایمنی اولیه یا مادرزادی شیوع کمی داشته و نادرند. این بیماری‌ها اساس ژنتیکی داشته و معمولاً تظاهرات بالینی بین ۶ ماهگی تا دو سالگی بروز پیدا می‌کند.

تصویر زیر، نحوه تولید لنفوسیت‌های B و T را به صورت شماتیک نشان می‌دهد. همان‌طور که می‌دانید لنفوسیت‌های B و T در مغز استخوان توسط سلول‌های pluripotent stem cell تولید می‌شوند و آنزیم‌های مختلفی در سیر تکامل‌شان دخیل‌اند. در این شکل نشان داده شده است که هر آنزیم در کدام مرحله از سیر تکامل لنفوسیت‌ها دخالت دارد و اگر آن آنزیم دچار کمبود شود، محصولاتی که از آن آنزیم به بعد باید تولید شوند، تولید نشده و فرد دچار نقص ایمنی می‌شود. تمام بیماری‌هایی که در ادامه بررسی خواهیم کرد، در این شکل خلاصه شده‌اند. اگر بدانیم نقص در کجا رخ داده، می‌فهمیم کدام رده از لنفوسیت‌ها ایراد دارند و در نتیجه فرد دچار چه علائم بالینی و چه عفونت‌هایی می‌شود.

در جلسه قبل راجع به بیماری‌های خودایمنی صحبت کردیم و در این جلسه درباره بیماری‌های نقص ایمنی صحبت خواهیم کرد.

بیماری‌های نقص ایمنی (immunodeficiency)

بیماری‌های نقص ایمنی ممکن است ناشی از نقایص ارثی در تکامل سیستم ایمنی و یا آثار ثانویه سایر بیماری‌هایی مثل عفونت، سوءتغذیه، کهولت، سرکوب سیستم ایمنی و حتی شیمی‌درمانی ایجاد شوند. از نظر بالینی، در مبتلایان به نقص ایمنی، افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها را دیده می‌شود و با توجه به این که کدام جزء از سیستم ایمنی دچار نقص شده، نوع عفونت متفاوت است. برای مثال، بیمارانی که دچار نقص ایمونوگلوبولین، کمپلمان یا فاگوسیتوز هستند، مستعد ابتلا به باکتری‌های پیوژن بوده و دچار عفونت‌های مکرر با این باکتری‌ها می‌شوند. در مقابل، بیمارانی که مبتلا به نقص ایمنی سلولی‌اند، مستعد عفونت با ویروس‌ها، قارچ‌ها و باکتری‌های داخل سلولی‌اند.



بیماری‌های نقص ایمنی اولیه (ارثی)

بیماری XLA یا بروتون (Bruton):

در این بیماری وابسته به X، pre B cell ها به B cell های نابالغ تبدیل نمی‌شوند و بنابراین تنها ایمونوگلوبولین IgM در خون وجود دارد که آن هم، تنها زنجیره سنگین دارد. در این بیماری تولید و بلوغ T cell ها به طور کامل رخ می‌دهد و فقط نقص در تولید B cell ها وجود دارد. در این بیماری، B cell در خون محیطی نداریم اما pre-B ها در مغز استخوان دیده می‌شوند. سطوح تمام ایمونوگلوبولین‌ها کاهش پیدا کرده و مراکز زایای داخل گره‌های لنفاوی که محل تکامل سلول‌های B است، آتروفی شده و تکامل پیدا نمی‌کنند. پلاسماسل اصلاً وجود ندارد.

در نیمی از این بیماران ممکن است بیماری‌های خودایمنی بروز پیدا کنند.

درمان: تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG)

جزوه ۹۴: در XLA، به دلیل جهش در ژن تیروزین کیناز، بلوغ سلول B بعد از بازآرایی اولیه زنجیره سنگین متوقف می‌گردد. این کیناز، بروتون تیروزین کیناز (BTK) نامیده می‌شود و وقتی فاقد عملکرد باشد، گیرنده سلول Pre-B نمی‌تواند پیام‌های لازم جهت حرکت سلول در مسیر بلوغ ارسال نماید؛ در نتیجه زنجیره سبک ایمونوگلوبولین تولید نمی‌گردد. این اختلال به طور عمده در مردان دیده می‌شود؛ چون ژن BTK روی کروموزوم X واقع است.

این بیماران به عفونت‌های باکتریال که با اپسونیزاسیون با واسطه آنتی‌بادی پاک‌سازی و خنثی می‌گردند (هموفیلوس آنفلوانزا، استرپتوکوک پنومونید، استافیلوکوک طلایی) نیز مبتلا می‌شوند.

به علت این که آنتی‌بادی‌ها در خنثی‌سازی ویروس‌ها نقش مهمی دارند، این بیماران مستعد بعضی عفونت‌های ویروسی به خصوص موارد ناشی از انتروویروس‌ها نیز هستند. همچنین، ژن‌های لامبلیا که یک تک‌یاخته روده‌ای بوده و معمولاً توسط IgA ترشحی خنثی می‌گردد نیز می‌تواند عفونت پایدار ایجاد کند.

علائم XLA در ۶ ماهگی بروز پیدا می‌کنند؛ چون تا آن زمان، ایمونوگلوبولین‌های مادر در بدن نوزاد وجود دارد و مشکلی پیش نمی‌آید اما بعد از آن، به تدریج علائم خود را نشان خواهد داد.

نقایص ایمنی اولیه و علائم آن‌ها جزو مباحث حفظی بوده و باید شرح آن‌ها را از کتاب مطالعه کنید. در این جا فقط به توضیح مختصر از آن‌ها اکتفا می‌کنیم.

گفتیم داخل مغز استخوان pluripotent stem cells را داریم که به سلول‌های بنیادی میلوئیدی و لنفوئیدی تبدیل می‌شوند. دسته اول، سلول‌های میلوئیدی را تولید می‌کنند ولی ما می‌خواهیم راجع به سلول‌های رده لنفوئیدی صحبت کنیم. سلول‌های بنیادی لنفوئیدی توسط آنزیم آدنوزین دآمیناز به سلول‌های pro B cell و pro T cell تبدیل می‌شوند. بیماری ADA deficiency مربوط به کمبود آنزیم آدنوزین دآمیناز است. پس در مبتلایان به این بیماری، هیچ نوع لنفوسیت B و T تولید نمی‌شود؛ در نتیجه، به عفونت‌های باکتریال و وایرال مبتلا می‌شوند. در مرحله بعد، سلول‌های pro B cell به pre B cell تبدیل می‌شوند. سلول‌های Pre B cell تنها زنجیره سنگین IgM را تولید می‌کنند. Pre B cell در ادامه به immature B cell تبدیل می‌شود که آن هم نهایتاً به mature B cell تبدیل می‌شود. mature B cell ها IgG، IgE و IgA تولید می‌کنند. می‌بینیم که در این مراحل هم آنزیم‌های مختلفی دخیل‌اند؛ مثلاً زمانی که تبدیل pre B cell ها به immature B cell ها مختل شود، دیگر B cell نخواهیم داشت. این ضایعه در بیماری بروتون (XLA یا آگاماگلوبولینمیای X-linked) دیده می‌شود. در این بیماری تولید و بلوغ T cell ها به طور کامل رخ می‌دهد و فقط نقص در تولید B cell ها وجود دارد.

مشابه این مورد را در T cell ها هم می‌بینیم، pro T cell به immature T cell ها و آن‌ها هم نهایتاً به mature T cell تبدیل می‌شوند که به دو نوع CD4+ و CD8+ متمایز خواهند شد. مثلاً در بیماری سندروم دی‌جرج، تبدیل immature T cell ها به mature T cell دچار اختلال می‌شود؛ بنابراین فقط سلول‌های T نابالغ دیده شده و این افراد دچار عفونت‌های وایرال و قارچی می‌شوند؛ چرا که کلاً T cell در خون محیطی ندارند ولی B cell ها معمولاً عملکرد نرمال دارند.

اگر در روند تبدیل Pro T cell به سلول T نابالغ اختلال ایجاد شود، فرد به بیماری SCID X-linked مبتلا می‌شود. این بیماران فاقد سلول‌های CD4+ و CD8+ هستند.

بیماری SCID یا نقص ایمنی مختلط شدید:

مبتلایان به این بیماری، هم در ایمنی سلولی و هم در ایمنی هومورال نقص دارند. در این افراد لنفوسیت‌های B و T در خون محیطی کاهش پیدا کرده است (اما در ابتدا، نقص T cell رخ می‌دهد). لنفوسیت نابالغ ممکن است در لام خون محیطی دیده شود اما لنفوسیت بالغ دیده نمی‌شود. هاپوپلازی گره‌های لنفاوی و تیموس هم رخ می‌دهد. SCID به دو فرم X-linked و اتوزوم مغلوب دیده می‌شود. ۵۰ تا ۶۰ درصد موارد این بیماری، به صورت X-linked هستند. این بیماری نیز مانند سایر بیماری‌های وابسته به X، در مردان شایع‌تر است. جهش در ژن‌های کدکننده زنجیره گامای مشترک گیرنده‌های سایتوکاین‌های IL-2، IL-4، IL-7، IL-9 و IL-15 ایجاد می‌شود که پروتئین‌های غشایی برای هدایت سیگنال به درون سیگنال هستند. در نتیجه، سایتوکاین‌های مذکور نمی‌توانند عمل خود را به خوبی انجام دهند. خصوصاً IL-7 که مهم‌ترین فاکتور برای تحریک تکامل لنفوسیت‌های B و T است.

پس به دلیل عدم عمل مناسب این سایتوکاین‌ها، تکامل لنفوسیت‌های B و T انجام نشده و به صورت نابالغ در خون محیطی باقی مانده و نمی‌توانند عملکرد داشته باشند.

۵۰٪ بیماران مبتلا به SCID اتوزوم مغلوب، نقص یا کمبود آنزیم آدنوزین دآمیناز (ADA) دارند. وقتی در این آنزیم جهشی رخ دهد و عملکرد مناسب نداشته باشد، کاهش متابولیسم بازهای پورینی و تجمع آدنوزین و متابولیت‌های آدنوزین‌تری‌فسفات مانند دآکسی-آدنوزین رخ می‌دهد. این مواد برای T cell ها سمی بوده، به آن‌ها آسیب زده و مانع سنتز DNA می‌شوند. به این ترتیب، T cell ها و درصدی از B cell ها از بین می‌روند. نوع کمتر متداول SCID با الگوی توارث AR، نقص در فعال‌سازی T cell ها به دلیل نقص در بازآرایی ژنی (جهش در ژن کدکننده آنزیم ریکامیناز)، هدایت سیگنال، بیان MHC II و غیره است.

به طور کلی بیماران مبتلا به SCID مستعد ابتلا به تمام انواع عفونت‌های باکتریایی و وایرال هستند. درمانی که برای این افراد انجام می‌شود، پیوند مغز استخوان بوده و برای افرادی که کمبود آنزیم آدنوزین دآمیناز دارند، ژن‌تراپی برای ترمیم این آنزیم انجام می‌شود.

👉 نکته: بیماری‌های خودایمنی (نظیر RA و درماتومیوزیت) در ۲۰٪ مبتلایان به دلایل ناشناخته روی می‌دهند.

رایینز: علائم کلاسیک بیماری XLA:

- ✳️ فقدان یا کاهش قابل توجه سلول‌های B در گردش به همراه کاهش سطح سرمی همه انواع ایمونوگلوبولین. تعداد سلول‌های Pre-B در مغز استخوان ممکن است طبیعی یا کاهش یافته باشد.
- ✳️ مرکز زایا (germinal center) تکامل نیافته یا ابتدایی در بافت‌های لنفاوی محیطی شامل گره‌های لنفاوی، پلاک‌های پی‌یر، آپاندیس و لوزه‌ها
- ✳️ فقدان پلاسماسل در سرتاسر بدن
- ✳️ پاسخ‌های طبیعی با واسطه سلول‌های T

سندروم دی جرج (DiGeorge's Syndrome):

این سندروم یک نقص ژنتیکی در تکامل تیموس همراه با نقص در بلوغ T cell ها است. ناهنجاری مادرزادی در بن‌بست‌های حلقی (pharyngeal pouches) سوم و چهارم مبتلایان وجود دارد. این بن‌بست‌ها ساختارهای تیموس و پاراتیروئید و قسمت‌هایی از صورت و قوس آئورت را می‌سازند. این افراد دچار هاپوپلازی تیموس بوده و در داخل گره‌های لنفاوی، طحال و خون محیطی-شان لنفوسیت‌های T دیده نمی‌شود و در نتیجه مستعد عفونت‌های وایرال، قارچی و انگلی‌اند و همچنین آسیب‌پذیری در برابر باکتری-های داخل سلولی افزایش می‌یابد. به دلیل نقص در بن‌بست‌های حلقی، abnormality هایی در قلب و عرق خونی و صورت به وجود می‌آید. این افراد دچار هاپوپلازی غده پاراتیروئید هم هستند و در نتیجه، دچار تنگی هاپیوکلسمیک می‌شوند.

این بیماری، یک ناهنجاری فامیلیال نیست و به علت حذف ژنی در لوکوس 22q11 رخ می‌دهد.

جزو ۹۴: اختلالات تکاملی خط وسط نیز ممکن است وجود داشته باشد. با وجود همه این‌ها، سلول‌های B و ایمونوگلوبولین‌های سرم عموماً در حد طبیعی هستند. درمان برخی از شیرخواران از طریق پیوند تیموس موفقیت‌آمیز بوده است. در بیماران با نقص ایمنی نسبی ممکن است ایمنی با افزایش سن خودبه‌خود بهبود پیدا کند.

اختلال در تکامل و تمایز B cell ها به پلاسما سسل هاست (نواهی هایپرپلاستیک B cell هم دیده می شود).

از لحاظ علائم، شبیه به بیماری بروتون است یعنی این افراد هم مستعد ابتلا به بیماری های باکتریایی بوده، ممکن است همراهی با سایر بیماری های خودایمنی و بدخیمی های لنفاوی نیز دیده شود و همچنین بدخیمی های لنفوئیدی و کانسر گاستریک دیده می شود اما تفاوت آن با بیماری بروتون این است که بروتون وابسته به X بود و بنابراین در مردان بیشتر دیده می شد اما SVID در هر دو جنس به یک نسبت دیده می شود و علائم آن نیز دیرتر از بیماری بروتون تظاهر پیدا می کند (علائم بروتون در ۶ ماهگی اما علائم SVID در دهه دوم یا سوم زندگی ظاهر می شود).

رایبیز: به طور متغیری، این بیماری به نقص در تولید آنتی بادی، نقایص درون زاد سلول B، نقص در یاری رسانی T یا افزایش فعالیت سرکوبگری سلول T نسبت داده شده است. به طور متناقضی این بیماران نسبت به ابتلا به انواع اختلالات خودایمنی (کم خونی همولیتیک و کم خونی پرنیشیوز) و نیز تومورهای لنفاوی مستعد هستند. مکانیسم زمینه ای کمبود آنتی بادی متغیر است (همانطور که از نام بیماری برمی آید).

سندروم ویسکوت – آلدريج (WAS):

یک بیماری X-linked مغلوب است پس در مردان شایع تر است. مبتلایان، اگرما و ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت خون) و استعداد ابتلا به عفونت مکرر دارند. در این بیماران ابتدا تیموس و تعداد سلول های T طبیعی است ولی با افزایش سن، کاهش پیش رونده لنفوسیت های T در خون محیطی و گره های لنفاوی به همراه اختلال در ایمنی سلولی به وجود می آید. علاوه بر آن، بیماران نمی توانند آنتی بادی بر ضد آنتی ژن های پلی ساکاریدی را به طور مؤثر سنتز کنند و به ویژه مستعد عفونت با باکتری های پیوژنیک کپسول دار مانند پنوموکوک و هموفیلوس آنفولانزا هستند. همچنین شانس ابتلا به لنفوم بدخیم خیلی بالاست.

علت این بیماری، جهش در ژن WASP در لوکوس Xp11.23 است. پروتئین WASP، در تشکیل رستپورهای غشایی مانند رستپورهای آنتی ژنی و عناصر سایتواسکلتال دخالت دارد و بنابراین جهش در ژن کدکننده آن سبب نقص در اسکلت سلولی و هدایت سیگنال می شود. تنها درمان این بیماری، پیوند مغز استخوان است.

رایبیز: SCID ترکیبی از سندرم های ژنتیکی مجزا را شامل می شود که ویژگی مشترک آن ها وجود نقص ایمنی هومورال و سلولی است. افراد مبتلا مستعد ابتلا به طیف وسیعی از پاتوژن ها و عفونت های فرصت طلب ناشی از قارچ های کاندیدا و پنوموسیستیس، ویروس سایتومگال (CMV) و باکتری سودوموناس هستند.

نقص انتخابی IgA (selective IgA deficiency):

شایع ترین بیماری نقص ایمنی اولیه است (شیوع: یک نفر از ۷۰۰ نفر). در این بیماران میزان IgA موجود در سرم و IgA ترشحی (مثلاً در مخاط دستگاه تنفس یا GI) کاهش پیدا می کند. اغلب بیماران بدون علامت اند ولی بعضی ممکن است دچار عفونت های تنفسی (سینوسی – ریوی)، اسهال های مزمن و یا علائمی شبیه به آسم شوند. بعضی اوقات با بیماری های خودایمنی مانند SLE یا RA همراهی دارد (همراهی قطعی اما توجیه نشده). در بعضی بیماران ممکن است علاوه بر نقص در ترشح IgA، در ترشح IgG2 و IgG4 نیز نقص وجود داشته باشد و در نتیجه فرد مستعد ابتلا به عفونت شود. در ۴۴ درصد بیماران، آنتی بادی علیه IgA ساخته می شود که باعث ایجاد واکنش های ناشی از انتقال خون بعد از تزریق خون می شود. IgA deficiency یک فرم اکتسابی هم دارد که معمولاً به دنبال عفونت توکسوپلاسمایی و سرخک ایجاد می شود.

جزوه ۹۴: به نظر می رسد پاتوژن نقص IgA شامل توقف در تمایز انتهایی سلول های B ترشح کننده IgA به پلاسما سسل باشد. زیرگروه های IgG و IgM آنتی بادی، سطح طبیعی یا حتی بیش از حد طبیعی دارند. اساس مولکولی نقص فوق ناشناخته است.

بیماری CVID (نقص ایمنی متغیر شایع):

بیماری های common variable immunodeficiency به گروهی از بیماری های هتروژنوس اطلاق می شود که بیماران مبتلا به آن ها، هایپوگاماگلوبولینمی، نقص در پاسخ آنتی بادی به عفونت (یا واکسن) و افزایش ابتلا به عفونت ها دارند. در مبتلایان هایپوگاماگلوبولینمی وجود دارد و اغلب، تمام کلاس های ایمونوگلوبولین کاهش پیدا می کنند اما در بعضی مواقع، فقط IgG کاهش می یابد. این نقص ایمنی، به صورت مادرزادی، اسپورادیک اکتسابی و یا فامیلیال دیده می شود. تعداد B cell ها در اغلب بیماران نرمال است اما پلاسما سسل دیده نمی شود که نشان دهنده

سندروم Hyper-IgM:

در این بیماری به دلیل نقص در T cell ها، IgM بعد از تولید توسط B cell ها، قادر به تغییر کلاس به سایر ساب تایپ های ایمنوگلوبولین نیست. برای سوئیچ شدن IgM به سایر ساب تایپ ها باید یک سیگنال تماسی از طریق T cell ها به B cell ها وارد شود. در واقع این بیماری، یک نقص در القای سوئیچینگ آنتی بادی به دلیل نقص در T cell است. در واقع، به دلیل نقص در لیگاند CD40 (CD40L) که روی T cell ها بیان می شود، اتصال آن به CD40 صورت نگرفته و پیام های تماسی به B cell ها منتقل نمی شود. در ۷۰٪ این بیماران، در ژن کدکننده CD40L که در Xq26 واقع شده است (فرم X-linked) جهش ایجاد شده است. در سایر موارد (۳۰٪)، علت بیماری، جهش در ژن کدکننده CD40 یا سایر مولکول های دخیل در تبدیل کلاس و آنزیم "دآمیناز القاشده با فعالیت" است. این بیماران دچار عفونت های مکرر پاپوئیک به دلیل نقص در مکانیسم اوپسونیزاسیون می شوند. همچنین به دلیل نقص در ایمنی سلولی، مستعد عفونت با قارچ پنوموسیستیس (p. carinii) و عفونت های داخل سلولی هستند. در این بیماران میزان تولید IgM و IgD بالا می رود اما IgA و IgE تولید نشده و مقدار IgG نیز بسیار پایین است.

IgM های اضافه می توانند با سلول های خونی خودی وارد واکنش شده و منجر به ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی و آنمی شوند.

در بیمارانی با سن بالاتر، تکثیر پلی کلونال کنترل نشده پلاسماسل ها همراه با ارتشاح سلول های التهابی در GI tract دیده می شود.

جزوه ۹۴: مبتلایان به این بیماری، مقدار طبیعی یا بیش از حد طبیعی IgM دارند. چون مقادیر IgM (مولکولی سنگین) در اکثر بیماران بالاست، ویسکوزیته خون این افراد بالا بوده و همزمان ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی (کاهش پلاکت ها و نوتروفیل ها) هم دیده می شود.

در افراد دچار جهش در DC40L یا CD40، علاوه بر اختلال در تبدیل کلاس، اغلب نقص ایمنی در تولید آنتی بادی های با تمایل (affinity) بالا نیز وجود دارد زیرا همان مکانیسم ها، مسئول ایجاد affinity maturation، در پاسخ های آنتی بادی هستند.

اگر چه این بیماری براساس نقص آنتی بادی شناخته و نام گذاری شده ولی در بیماران دچار جهش در CD40 یا CD40L، در ایمنی با واسطه سلول نیز نقص وجود دارد. زیرا برهم کنش CD40 با CD40L در فعال شدن ماکروفاژ توسط سلول های T helper، نقش حیاتی دارد.

نقص در کمپلمان:

با توجه به این که کدام جزء از کمپلمان کاهش پیدا کند، علائم متفاوت است:

- کمبود C2، C4 و C1q: علائمی شبیه SLE
- کمبود C3: عفونت های شدید و گلو مرونفریت (GN)
- کاهش MAC: افزایش استعداد ابتلا به عفونت نایسریایی
- کاهش C1 inhibitor: یک بیماری اتوزومال غالب که سبب آنژیوادم ارثی می شود که در آن، ادم پوست و غشاهای مخاطی GI و حنجره دیده می شود.

این مولکول، یک مهارکننده پروتئازی اجزای C1s، C1r، فاکتور XII و kallikrein است.

بیماری های نقص ایمنی ثانویه (اکتسابی)

سندروم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز):

ایدز یک بیماری رتروویروسی همراه با سرکوب سیستم ایمنی، عفونت های فرصت طلب، نئوپلاسم ثانویه و تظاهرات نورولوژیک است.

بسیاری از افراد، HIV+ هستند اما به ایدز مبتلا نیستند. در واقع، ایدز، آخرین مرحله عفونت HIV است (تظاهرات بالینی).

گروه های در معرض خطر:

- ۵۷٪ مبتلایان به ایدز را مردان همجنس گرا یا بایسکشوال تشکیل می دهند که ۵ درصدشان، مصرف کننده مواد مخدر نیز هستند.
- ۲۵٪ مبتلایان را مصرف کنندگان مواد مخدر به دلیل استفاده از سرنگ مشترک تشکیل می دهند (بدون سابقه همجنس گرایی).

میزان انتقال HIV از طریق سوزن (needle stick) (که برای کادر درمان رخ می‌دهد) تنها ۰/۳ درصد است (در مقایسه با نرخ انتقال ۳۰ درصدی در هپاتیت B (HBV)، پایین است).

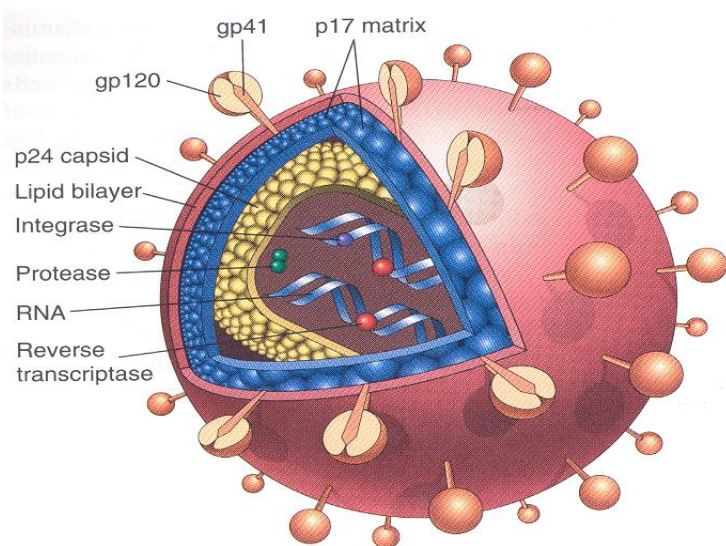
اگر به هر دلیلی، اگر فردی با یک فرد HIV+، needle stick شد، باید حداکثر طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت، داروهای آنتی‌رترووایرال را دریافت کند. در این صورت همین درصد کم احتمال انتقال هم ۸ برابر کمتر می‌شود.

اتیولوژی:

ویروس HIV یک رتروویروس از خانواده lentivirus است. دو ساب‌تایپ آن (متفاوت از نظر ژنتیک)، HIV-1 و HIV-2 هستند.

HIV-1 در آمریکا، اروپا و مرکز آفریقای شیوع دارد اما HIV-2 در غرب آفریقا دیده می‌شود.

در تست ELISA، واکنش متقاطع (cross reactivity) بین این دو ساب‌تایپ وجود دارد.



از گلیکوپروتئین‌های سطحی HIV، دو گلیکوپروتئین gp41 و gp120 اهمیت بالایی دارند زیرا ویروس به کمک آن‌ها به داخل سلول میزبان نفوذ می‌کند.

جزوه ۹۴: این گلیکوپروتئین‌ها به سلول‌های T CD4+ تمایل زیادی دارند. ویروس هم عمدتاً توسط gp41 وارد سلول می‌شود.

- نیم درصد مبتلایان، بیماران مبتلا به هموفیلی هستند که این ویروس از طریق تزریق فراورده خونی فاکتور انعقادی VIII دریافت می‌کنند.
- ۱/۲ درصد مبتلایان، این بیماری را به واسطه تزریق خون کسب کرده‌اند (با حذف هموفیلی‌ها).
- ۱۰٪ مبتلایان، از طریق رابطه جنسی هتروسکشوال (معمول) به این بیماری مبتلا شده‌اند.
- و در نهایت، ۶ درصد مبتلایان، فاقد ریسک فاکتورهای بالا هستند.

انواع روش‌های انتقال:

✓ تماس جنسی (۷۵٪ موارد)

جزوه ۹۴: علت این که رابطه جنسی شایع‌ترین روش انتقال است، این است که HIV علاقه فراوانی به ماکروفاژها دارد و ماکروفاژها به تعداد زیادی در مخاط دستگاه ژنیتال وجود دارند و انتقال اینها به دندرتیک‌سل‌ها موجب انتقال بیماری می‌شود.

- ✓ انتقال از مادر به فرزند (از طریق جفت، زایمان (شایع-ترین) و شیردهی)
- ✓ سرنگ آلوده در مصرف‌کنندگان مواد مخدر
- ✓ هموفیلی
- ✓ گیرنده‌های اتفاقی (بدون risk factor)

نکته: HIV از طرق روابط و تماس‌های روزمره و نیش حشرات منتقل نمی‌شود.

HIV در کودکان:

بیش از ۹۰٪ کودکان مبتلا، این ویروس را از مادرشان دریافت کرده‌اند (vertical transmission) و ۱۰٪ باقیمانده، مبتلا به هموفیلی‌اند.

تمام فرم‌های انتقال جنسی، در صورت همراهی با بیماری‌های مقاربتی (STD) دیگر (مانند کلامیدیا، گونوره (سوزاک)، شائکروئید، HSV و سیفلیس) تشدید می‌شوند.

رایینز: گونوره و کلامیدیا عمدتاً با افزایش تعداد سلول‌های التهابی (احتمالاً حامل HIV) در مایع منی، نقش کوفاکتور را در انتقال HIV بازی می‌کنند.

چرخه بیماری‌زایی HIV:

در تصویر زیر، نحوه آلوده شدن سلول میزبان به ویروس HIV را به صورت شماتیک مشاهده می‌کنید. ویروس از طریق gp120 به CD4 متصل می‌شود که سبب تغییر شکل فضایی gp120 می‌شود. سپس gp41 غشای سلول را سوراخ می‌کند تا RNA ویروس وارد سلول شده و برای تکثیر، به DNA آن متصل شود.

جزوه ۹۴: البته برای ایجاد عفونت، اتصال به CD4 کافی نیست؛ بلکه gp120 باید به سایر مولکول‌های سلول (کورسپتورها) نیز متصل شود تا ورود به سلول میسر گردد.

gp120، به طور غیرکووالانسی به gp41 عرض غشایی متصل است.

تغییر شکل فضایی gp120 در اثر اتصال به CD4، سبب آشکار شدن محل شناسایی جدید بر روی gp120 برای کورسپتور CXCR4 (عمدتاً روی سلول‌های T) یا CCR5 (عمدتاً روی ماکروفاژها) می‌شود.

سپس کمپلکس gp120-CD4 به CCR-5 یا CXCR4 باند می‌شود.

در مرحله بعد، gp41 دچار تغییر شکل فضایی شده که باعث ورود ویروس به غشای سلول هدف می‌شود. بعد از الحاق، هسته ویروس که حاوی ژنوم HIV است، وارد سیتوپلاسم شده و ساخت DNA از روی RNA ویروسی اتفاق می‌افتد (reverse transcription).

آنتی‌ژن p24 هم در کپسید آن قرار گرفته است که در مراحل اولیه آلودگی، حتی پیش از مثبت شدن آنتی‌بادی، این آنتی‌ژن قابل شناسایی است.

در بخش مرکزی ویروس، آنزیم‌های اینتگراز، پروتئاز و ترنس کریپتاز معکوس و دو نسخه RNA وجود دارند.

پاتوژنز:

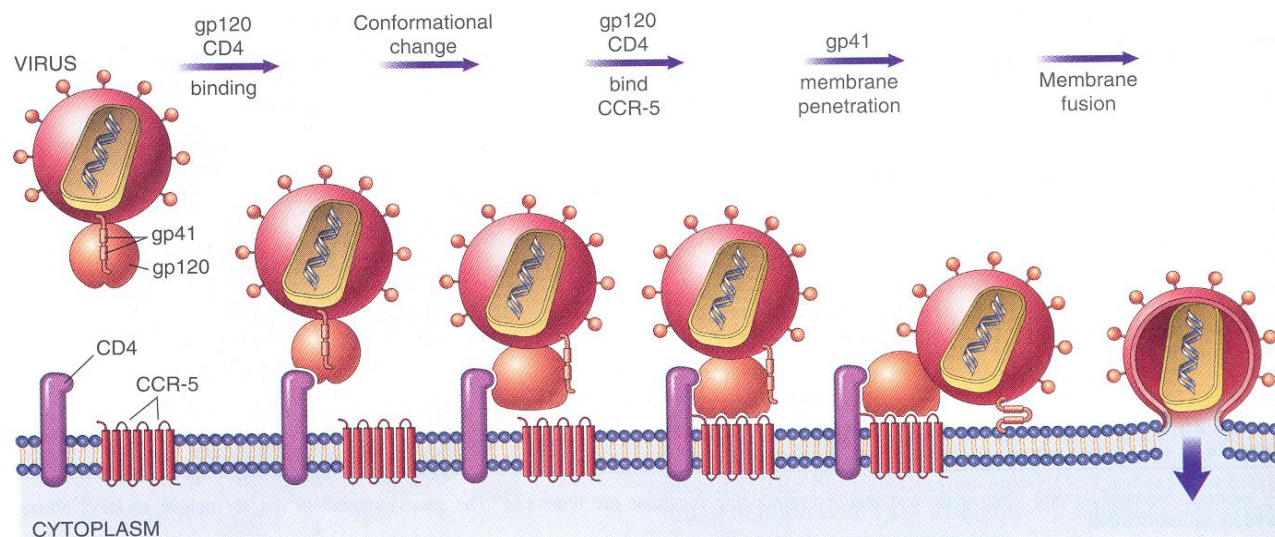
دو هدف اصلی HIV، سیستم ایمنی و سیستم عصبی است.

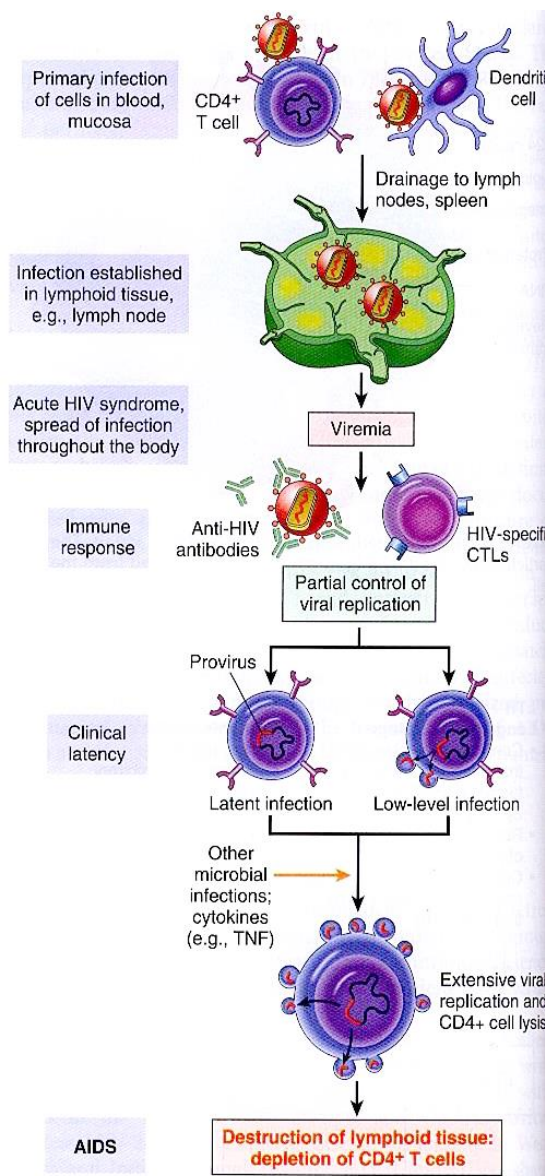
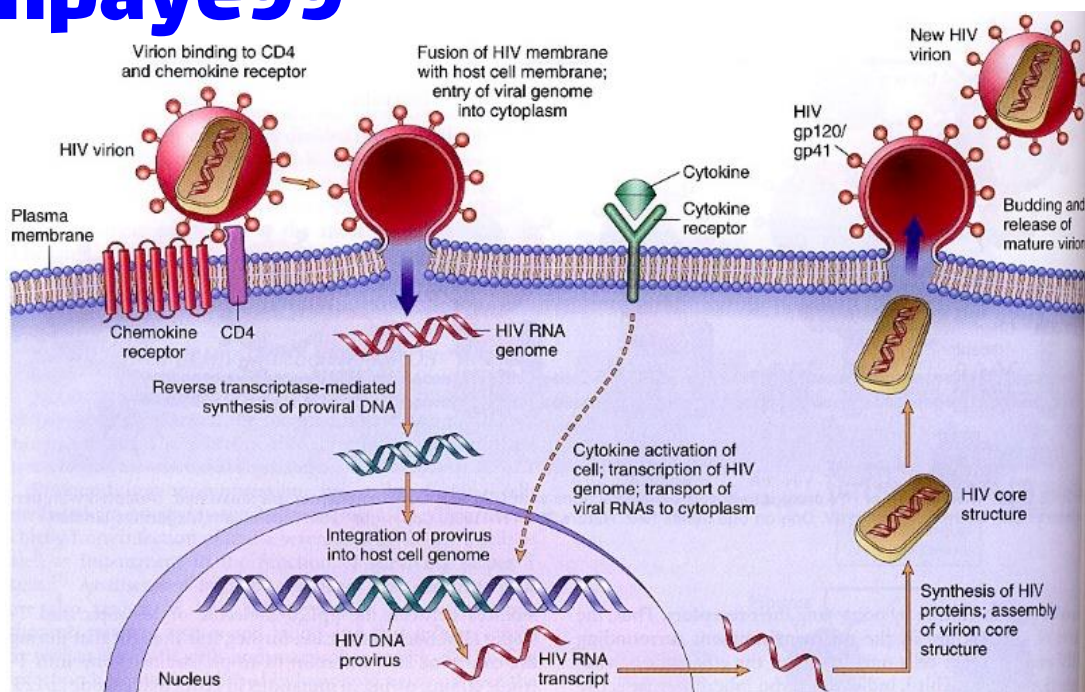
سلول‌های $CD4^+ T$ ، گیرنده‌هایی با affinity بالا برای گلیکوپروتئین gp120 ویروس دارند. بنابراین T cell ها و ماکروفاژها نسبت به این ویروس حساس‌اند.

در آستروسیت‌ها (سلول‌های گلیال CNS) هم گیرنده‌های گالانتوزیل‌سرامید affinity بالایی به HIV دارند و بنابراین، در مبتلایان به ایدز، قطعاً درگیری سیستم عصبی داریم اما علائم نورولوژیک می‌توانند باشند یا نباشند.

سایر سلول‌های حساس: فیبروبلاست‌های پوست و سلول‌های اپی-تلیال بینایی GI (فاقد رسپتور CD4)

گلیکوپروتئین‌های gp120 و gp41 روی HIV، با گیرنده‌های CD4، CXCR4 و CCR5 روی سلول‌های میزبان وارد میان-کنش می‌شوند. بنابراین افرادی که دارای جهش‌هایی روی ژن‌های کدکننده این گیرنده‌ها هستند (به‌ویژه CXCR4 و CCR5)، به صورت ژنتیکی نسبت به HIV مقاوم‌اند.





دلایل کاهش رده سلولی T cell در صورت ابتلا به HIV:

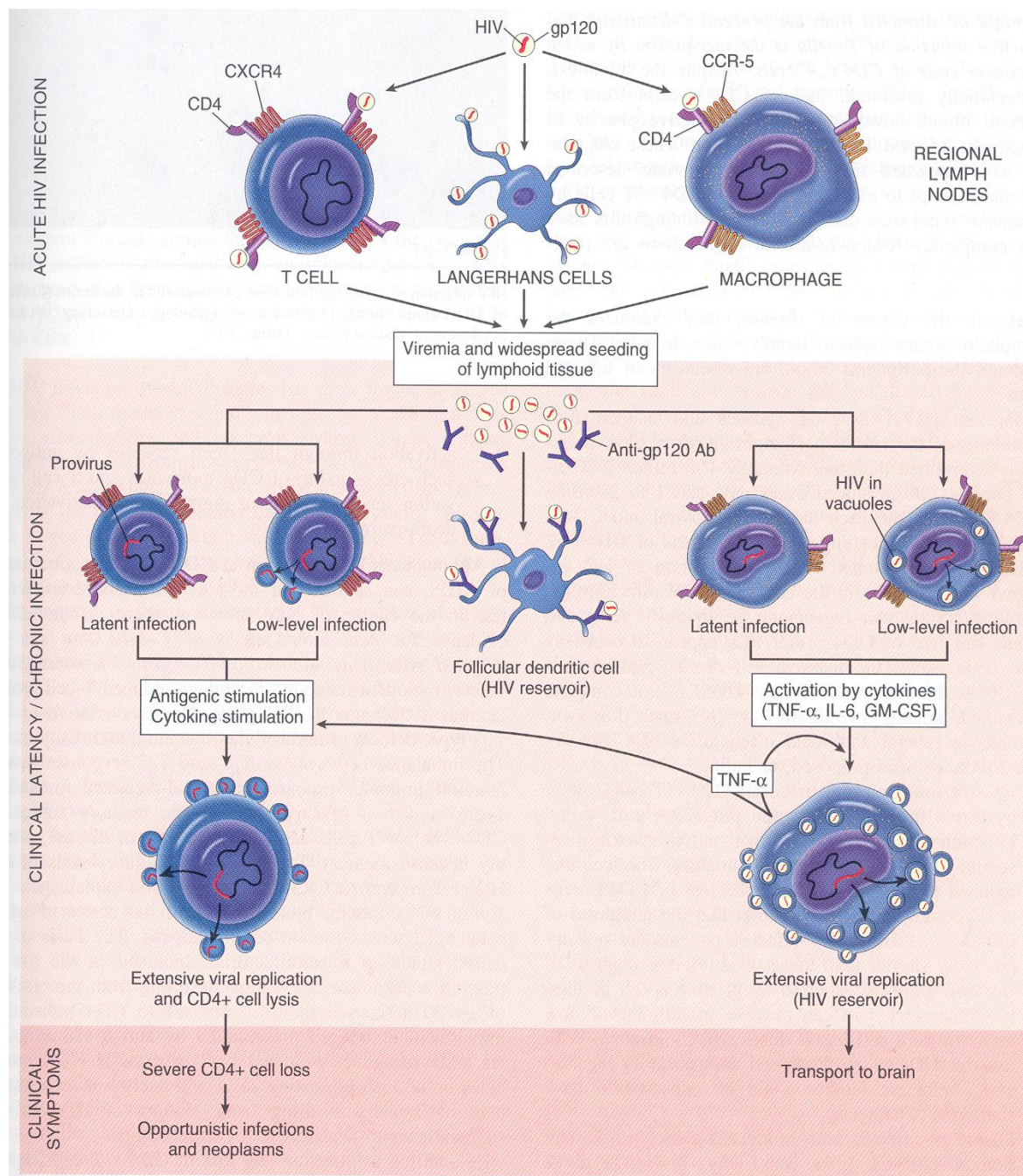
- ✓ لیز سلولی مستقیم
- ✓ کاهش پیش سازهای T cell
- ✓ فیوز و اتصال T cell های آلوده با T cell های سالم

در حالت طبیعی، نسبت سلول های CD4 به CD8، بیشتر از ۱ است اما در افراد آلوده به HIV، به دلیل کاهش CD4+ ها، این نسبت کاهش می یابد (این نسبت، به یک دوم می رسد).

مونوسیت ها:

- ویروس HIV، علاوه بر T cell ها، مونوسیت ها و ماکروفاژها را هم مورد حمله قرار می دهد.
- اکثر مونوسیت ها به صورت ماکروفاژ در بافت باقی می ماند زیرا ماکروفاژها بر خلاف T cell ها، در مقابل اثرات سایتوپاتیک HIV مقاوم اند و بنابراین طولانی مدت، حامل ویروس خواهند بود.
- مونوسیت ها و ماکروفاژها سطوح پایینی از CD4 را بیان می کنند؛ پس هدف حمله HIV قرار می گیرند.
- مونوسیت ها و ماکروفاژها، مقادیر بالایی از HIV را در سیتوپلاسم خود نشان می دهند.

جزوه ۹۴: HIV به مونوسیت ها تمایل داشته، از طریق آن ها در خون منتقل شده و تعدادشان را کم می کند.



همچنین، پاسخ نسبت به آنتی‌ژن‌های جدید، به دلیل فقدان کمک سلول‌های T و سایر نقص‌ها در B cell ها، کاهش می‌یابد. حساسیت به استرپتوکوکوس پنومونیه و هموفیلوس آنفلانزا افزایش می‌یابد.

جزوه ۹۴: عفونت با ویروس CMV (سایتومگالوویروس) در افراد مبتلا به ایدز می‌تواند مشکلات زیادی ایجاد کند؛ گرچه در افراد نرمال خطرناک نیست.

abnormality های B cell در ایدز:

افزایش گاماگلوبولین (hyper γ) و کمپلکس‌های ایمنی در گردش ناشی از فعال‌سازی پلی‌کلونال B cell ها به دلیل:

- آلودگی به CMV یا EBV پس از آلودگی به HIV
- تحریک رشد و تمایز B cell ها توسط gp41
- فعال‌سازی B cell ها توسط IL-6 مترشح از ماکروفاژهای آلوده به HIV

درگیری CNS:

- آلوده شدن ماکروفاژهای CNS (میکروگلیا) و آستروسیت‌ها
- در نمونه مغز ۱۰٪ مبتلایان به ایدز پس از اتوپسی، ویروس HIV ماکروفاژدوست (M tropic HIV) جدا می‌شود (درگیری CNS در تمام افراد آلوده به HIV).
- مکانیسم‌های آسیب مغزی در اثر HIV مبهم است.
- علت آن می‌تواند محصولات ویروسی و فاکتورهای محلول IL-1، IL-6 و TNF باشد.

می‌کنند. همچنین به دلیل تحریک B cell ها هایپرگاماگلوبولینمی هم رخ می‌دهد.

مراحل ابتلا به HIV:

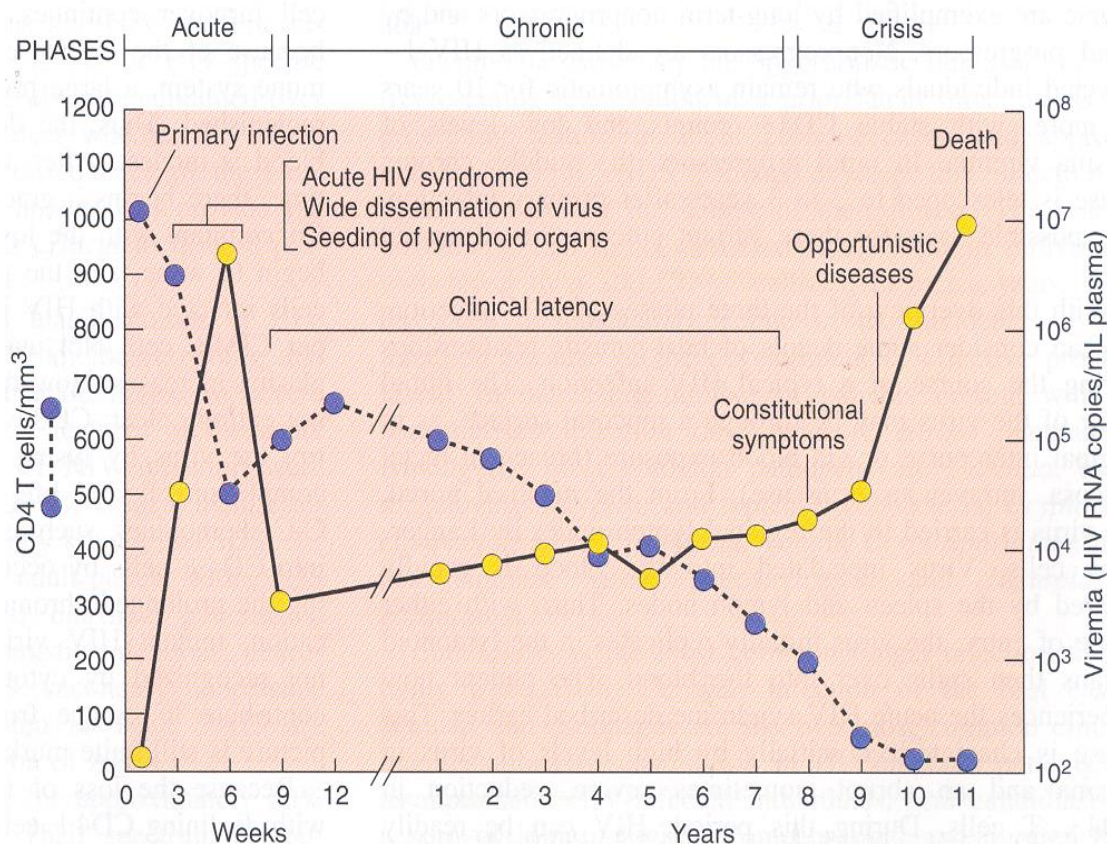
تصویر زیر ارتباط بین لود ویروس در خون را با میزان تخریب سلول‌های T CD4+ نشان می‌دهد.

در هفته‌های اول، وایرمی (حضور مقادیر بالای ویروس در خون) دیده می‌شود. علائم در این مرحله شبیه سرماخوردگی است.

سپس به تدریج، HIV در ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و T cell ها مستقر می‌شود، لود آن داخل خون کم می‌شود و شروع به تخریب سلول‌های T می‌کند.

در ابتدا تعداد T cell ها بالاست اما به تدریج، تخریب‌شان افزایش می‌یابد تا جایی که فرد وارد مرحله ایدز می‌شود. در این حالت، مجدداً یک وایرمی دیده شده و علائم تیپیک ایدز مشاهده می‌شوند.

رایج‌ترین گونه‌های HIV را بر اساس توانایی‌شان در آلوده کردن ماکروفاژها و یا سایر سلول‌های دارای CD4، می‌توان طبقه‌بندی کرد: گونه‌های ماکروفاژدوست ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و سلول‌های T تازه جدا شده از خون محیطی را آلوده می‌کنند؛ در حالی که گونه‌های دوست‌دار سلول T فقط سلول‌های T فعال‌شده را آلوده



عبور از مرحله حاد به مرحله مزمن عفونت، با انتشار ویروس، ویروسی و گسترش پاسخ‌های ایمنی میزبان مشخص می‌گردد. سلول‌های دندریتیک اپیتلیوم در محل ورود ویروس، آن را به دام انداخته و به گره لنفاوی انتقال می‌دهند. طی چند روز، بعد از اولین تماس با HIV، تکثیر ویروس در گره لنفاوی قابل شناسایی خواهد بود. این تکثیر سبب ویروسی می‌گردد. به دنبال انتشار عفونت، سیستم ایمنی هم پاسخ ایمنی هومورال و هم سلولی را در برابر آنتی‌ژن‌های ویروسی ایجاد می‌کند. این پاسخ‌های ایمنی به صورت نسبی عفونت و تولید ویروس را کنترل می‌کنند و این کنترل با کاهش در ویروسی به سطح پایین ولی قابل شناسایی در طی ۱۲ هفته بعد از تماس اولیه مشخص می‌گردد.

در ادامه در مرحله مزمن بیماری، گره‌های لنفاوی و طحال محل تکثیر مداوم ویروس و تخریب سلول خواهند بود. در این مرحله تخریب سلول‌های T به صورت ثابت پیشرفت کرده و تعداد سلول‌های CD4 T در در گردش خون به صورت ثابت کاهش می‌یابد.

عفونت‌های فرصت‌طلب:

در جدول زیر، عفونت‌های فرصت‌طلبی را می‌بینید که افراد مبتلا به ایدز، نسبت به آن‌ها حساس می‌شوند.

Table 7-13. AIDS-DEFINING OPPORTUNISTIC INFECTIONS AND NEOPLASMS FOUND IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Infections

Protozoal and Helminthic Infections

Cryptosporidiosis or isosporidiosis (enteritis)
Pneumocystosis (pneumonia or disseminated infection)
Toxoplasmosis (pneumonia or CNS infection)

Fungal Infections

Candidiasis (esophageal, tracheal, or pulmonary)
Cryptococcosis (CNS infection)
Coccidioidomycosis (disseminated)
Histoplasmosis (disseminated)

Bacterial Infections

Mycobacteriosis (atypical, e.g., *M. avium-intracellulare*, disseminated or extrapulmonary; *M. tuberculosis*, pulmonary or extrapulmonary)
Nocardiosis (pneumonia, meningitis, disseminated)
Salmonella infections, disseminated

Viral Infections

Cytomegalovirus (pulmonary, intestinal, retinitis, or CNS infections)
Herpes simplex virus (localized or disseminated)
Varicella-zoster virus (localized or disseminated)
Progressive multifocal leukoencephalopathy

Neoplasms

Kaposi sarcoma
B-cell non-Hodgkin lymphomas
Primary lymphoma of the brain
Invasive cancer of uterine cervix

در جدول زیر، فازهای عفونت HIV و طبقه‌بندی CDC (مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها) را مشاهده می‌کنید.

فاز اولیه یا حاد (acute): علائم غیراختصاصی مانند علائم سرماخوردگی در روزهای اول عفونت (گروه I)

فاز میانی یا مزمن (chronic): بیماریات در این فاز معمولاً فاقد علامت‌اند (گروه II). تنها علامتی که ممکن است در این فاز دیده شود، یک لنفادنوپاتی عمومی دائمی (persistent generalized lymphadenopathy یا PGL) است (بزرگ ماندن دائمی گره‌های لنفی که برخلاف عفونت‌های ویرال دیگر، پس از مدتی کوچک نمی‌شوند) (گروه III). این فاز ممکن است تا ۱۰ سال هم طول بکشد.

فاز نهایی یا بحرانی (crisis): یا همان ایدز که افراد علائم نورولوژیک، عفونت‌های ثانویه، بدخیمی‌های ثانویه و دیگر علائم را نشان می‌دهند (گروه IV شامل زیرگروه‌های A تا E).

Phase

CDC Classification

Early, acute

Middle, chronic

Final, crisis

Group I: Acute infection

Group II: Asymptomatic infection

Group III: Persistent generalized lymphadenopathy

Group IV

Subgroup A: Constitutional disease

Subgroup B: Neurologic disease

Subgroup C: Secondary infection

Subgroup D: Secondary neoplasm

Subgroup E: Other conditions

رابینز: عفونت HIV با عفونت حاد شروع می‌شود که تنها تا حدودی توسط پاسخ‌های ایمنی میزبان کنترل شده و به سمت عفونت پیش‌رونده مزمن بافت‌های لنفاوی محیطی پیشرفت می‌کند. اولین رده سلولی آلوده، سلول‌های CD4+ T خاطره در بافت لنفاوی محیطی هستند. از آن جا که بافت‌های مخاطی بزرگترین منبع سلول‌های T خاطره‌اند، مرگ این سلول‌ها منجر به تخلیه (کاهش) قابل توجه لنفوسیت‌ها می‌گردد.

سپس ویروس شروع میکند به پخش شدن در ارگان‌های مختلف و در نتیجه مقدار آن در خون پایین می‌آید. ویروس طی سال‌ها تخریب سلولی را ادامه می‌دهد و به تدریج که T cell ها کمتر می‌شوند، علائم بالینی ظاهر می‌شوند.

این تظاهرات بالینی شامل انواع عفونت‌ها و بدخیمی‌ها در CNS، مننژوانسفالیت خودمحدودشونده، مننژیت آسپتیک، میلوپاتی واکونلار، نوروپاتی‌های محیطی و از همه شایع‌تر، انسفالوپاتی پیش‌رونده است که به کمپلکس زوال عقل ناشی از ایدز (AIDS dementia complex) می‌انجامد.

گره‌های لنفاوی:

گفتیم که گره‌های لنفاوی به صورت شایع در ایدز درگیر می‌شوند. و نیز گفتیم در مراحل اولیه (مزمن)، ممکن است تنها یک لنفادنوپاتی عمومی دائمی دیده شود. اگر در این حالت از گره‌های لنفی بیوپسی تهیه شود، ذرات ویروسی توسط میکروسکوپ الکترونی و هیبریداسیون درجا، روی زوائد پرزمانند FDCها و هایپرپلازی فولیکلار قابل رؤیت است.

اما در مراحل نهایی، با تخریب FDCها، گره‌های لنفی آتروفی و کوچک شده و از بین می‌روند.

برای کنترل بیماری، از یک سری داروهای آنتی‌وایرال برای کاهش لود ویروس در بدن و طولانی شدن سیر تخریب سلول‌ها و دیرتر وارد شدن بیمار به مرحله ایدز استفاده می‌شود.

تاکنون واکسنی علیه HIV ساخته نشده اما بر روی القای موتاسیون روی گیرنده‌هایی مانند CXCR4 کار می‌شود.

آمیلوئیدوز:

یک بیماری واحد محسوب نمی‌شود بلکه یک ترم است که همراه تعدادی از اختلالات ارثی و التهابی دیده می‌شود (آمیلوئید یک پروتئین تغییر شکل یافته از نظر شکل فضایی است). رسوب خارج سلولی پروتئین‌های نامحلول در ارگان‌های مختلف باعث ایجاد این بیماری می‌شود. در حالت عادی این پروتئین‌ها در داخل ارگان‌ها محلول هستند. در این بیماری، پروتئین‌ها، تغییر شکل پیدا کرده (ناشی از پیچ‌خوردگی نادرست پروتئین‌ها)، نامحلول شده و به صورت فیبریل در ارگان‌های مختلف رسوب می‌کنند؛ در نتیجه باعث ایجاد تخریب بافتی، علائم بالینی و مشکلات مختلف می‌شود.

رایبنز: حضور گروه‌های قندی به شدت باردار در پروتئین‌های جذب شده باعث خصوصیات رنگ‌آمیزی خاص رسوبات می‌گردد که شبیه

همان‌طور که گفتیم، به دلیل تخریب لنفوسیت‌های T، فرد مستعد عفونت‌های قارچی، وایرال و داخل سلولی می‌شود:

پروتوزوآها (تک‌یاخته‌ها) مانند کریپتوسپوریدیوم، توکسموپلاسما، عفونت‌های قارچی مختلف مانند هیستوپلاسمازیس و کریپتوکوکوزیس و غیره

همچنین گفتیم که در این افراد، نقص ایمنی هومورال هم وجود دارد؛ بنابراین مستعد عفونت‌های باکتریایی مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (TB) می‌شوند (مایکوباکتریوم تیپیک).

مثال مایکوباکتریوم آتیپیک: avium-intracellulare

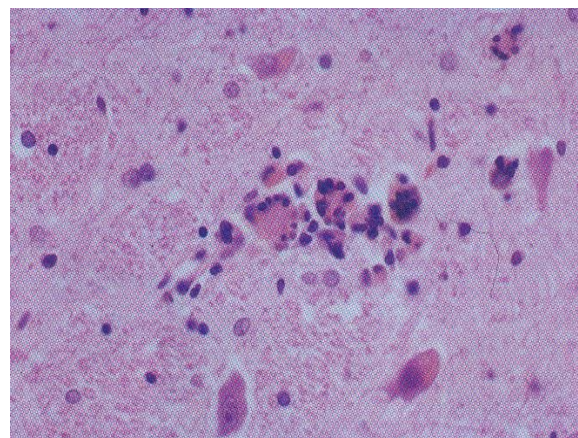
نئوپلاسم:

چند نئوپلاسم (تومور) شایع در ایدز که با عفونت‌های وایرال در ارتباطند:

- کاپوسی سارکوما (مرتبط با HHV-8 یا هرپس انسانی تیپ VIII) – این ویروس سبب تکثیر عروقی می‌شود.
- لنفوم غیر هوچکین B cell (مرتبط با EBV): دومین تومور شایع مرتبط با ایدز – شایع‌ترین محل درگیر: مغز
- لنفوم اولیه مغز
- کانسر تهاجمی سرویکس رحم (مرتبط با HPV)

تظاهرات نورولوژیک:

درگیری عصبی به صورت انکلوژن‌بادی در اتوپسی ۹۰ درصد بیمارانی که متعاقب ایدز از دنیا می‌روند، دیده می‌شود (استاد پیش‌تر گفتند ۱۰٪). اما تظاهرات بالینی تنها در ۴۰ تا ۶۰ درصد مبتلایان دیده می‌شود.



آمیلوئیدوز اولیه: شایع ترین شکل آمیلوئیدوز (بیش از ۷۰٪ موارد). آمیلوئید (پروتئین فیبریلی اصلی) در این فرم، از نوع AL است. در این نوع آمیلوئیدوز، دیسکرازی (اختلال) ایمنوسیت‌ها همراه با آمیلوئیدوز وجود دارد که توزیع سیستمیک دارد. یک فرم از آن مالتیپل میلوما است که در ساخت بیش از اندازه پلاسماسل‌ها صورت می‌گیرد. از آن‌جا که وظیفه اصلی پلاسماسل، تولید و ترشح پروتئین است، این پروتئین‌ها به راحتی دچار تغییر شکل شده و آمیلوئیدوز رخ می‌دهد. در داخل رسوبات آمیلوئید AL، در بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما، زنجیره‌های سبک لاندانیا یا کاپا گاماگلوبولین‌ها دیده می‌شود (به دلیل تولید بیش از حد) که پروتئین بنس‌جونز (Bence jones) نام دارند (M-spike on SPEP) و ضایعات لیتیکی در استخوان‌ها مشاهده می‌شود که اگر از این ضایعات بیوپسی تهیه شود و مورد بررسی قرار گیرد، متوجه می‌شویم که حاوی تجمع‌اتی از پلاسماسل‌هایی هستند که به صورت مهار نشده تکثیر شده‌اند. البته تنها در ۶ تا ۱۵٪ مبتلایان به مالتیپل میلوما، آمیلوئیدوز دیده می‌شود.

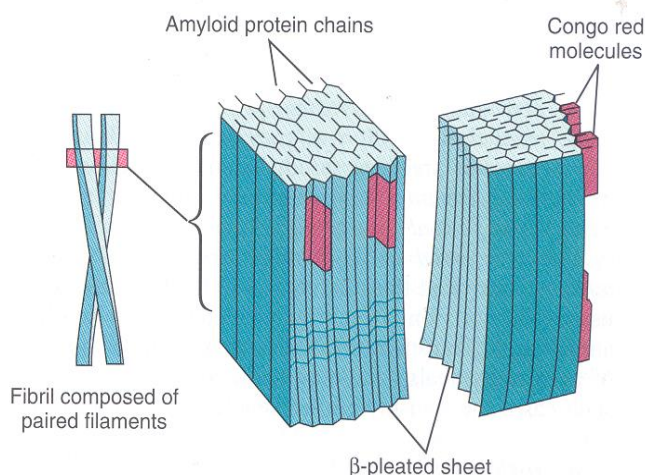
بیماری‌های تکثیر مونوکلونال B cell (پلاسماسایتوما) هم در این دسته قرار می‌گیرند. در این بیماری‌ها، پروتئین‌های بنس‌جونز (BJ) در سرم بیمار دیده می‌شوند؛ بدون آن‌که نئوپلاسم B cell مشاهده شود.

رایینز: علاوه بر سنتز مولکول ایمنوگلوبولین کامل، پلاسماسل‌ها ممکن است زنجیره سبک لاندانیا یا کاپا را نیز تولید و ترشح کنند که به عنوان پروتئین‌های بنس‌جونز شناخته شده است. به علت این که اندازه مولکولی پروتئین بنس‌جونز کوچک است، این پروتئین به طور رایج در ادرار نیز ترشح می‌شود. تقریباً همه بیماران میلومی که دچار آمیلوئیدوز می‌شوند، پروتئین بنس‌جونز را در سرم یا ادرار خود یا در هر دو دارند.

نشاسته (آمیروز) می‌شوند؛ بنابراین رسوبات را آمیلوئید نامیدند. ولی هم‌اکنون مشخص شده این رسوبات ارتباطی با نشاسته ندارد.

تصویر زیر نشان می‌دهد که آمیلوئید، یک ساختمان پروتئینی یکنواخت نیست. بدون در نظر گرفتن منشأ بیماری آمیلوئیدوز، تمام رسوبات آمیلوئید از رشته‌های غیرشاخه‌دار زنجیره‌های پلی-پپتیدی تشکیل شده‌اند که دور هم پیچ خورده‌اند.

رنگ قرمز Congo red که برای رنگ‌آمیزی آمیلوئید استفاده می‌شود، با اتصال به این رشته‌ها و انکسار مضاعف، باعث ایجاد دو رنگی قرمز و سبز می‌شود. از این روش برای رنگ‌آمیزی بافت‌ها به منظور تشخیص بیماری آمیلوئیدوز استفاده می‌شود.



طبقه‌بندی آمیلوئیدوز:

از نظر پاتولوژی بالینی، آمیلوئیدوز بر اساس نوع آمیلوئید به سه نوع تقسیم می‌شود:

(۱) آمیلوئیدوز سیستمیک؛ که منتشر است و چند عضو را درگیر می‌کند و خود شامل آمیلوئیدوز اولیه (در زمینه تکثیر مونوکلونال پلاسماسل) و آمیلوئیدوز ثانویه (به عنوان عارضه‌ای از یک فرایند التهابی یا تخریب مزمن بافتی) است.

(۲) آمیلوئیدوز ارثی (الگوی درگیری اعضا در آن کاملاً متنوع است)

(۳) آمیلوئیدوز موضعی: فقط یک عضو را درگیر می‌کند.

Table 7-14. CLASSIFICATION OF AMYLOIDOSIS

Clinicopathologic Category	Associated Diseases	Major Fibril Protein	Chemically Related Precursor Protein
Systemic (Generalized) Amyloidosis			
Immunocyte dyscrasias with amyloidosis (primary amyloidosis)	Multiple myeloma and other monoclonal B-cell proliferations	AL	Immunoglobulin light chains, chiefly λ type
Reactive systemic amyloidosis (secondary amyloidosis)	Chronic inflammatory conditions	AA	SAA
Hemodialysis-associated amyloidosis	Chronic renal failure	$A\beta_2m$	β_2 -microglobulin
Hereditary amyloidosis			
Familial Mediterranean fever	—	AA	SAA
Familial amyloidotic neuropathies (several types)	—	ATTR	Transthyretin
Systemic senile amyloidosis	—	ATTR	Transthyretin
Localized Amyloidosis			
Senile cerebral	Alzheimer disease	$A\beta$	APP
Endocrine			
Medullary carcinoma of thyroid	—	A Cal	Calcitonin
Islet of Langerhans	Type II diabetes	AIAPP	Islet amyloid peptide
Isolated atrial amyloidosis	—	AANF	Atrial natriuretic factor

گروه کلینیکی پاتولوژیک			
پروتئین فیبریل	پروتئین پیش ساز مرتبط از نظر شیمیایی	بیماری وابسته	آمیلوئیدوز سیستمیک (منتشر)
AL	زنجیره های سبک	میلوم متعدد و سایر ترابدهای	دیس کرازی های ایمنوسیت همراه با آمیلوئیدوز (آمیلوئیدوز اولیه)
AA	ایمونوگلوبولین، به ویژه λ	مونوکلونال سلول B	آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی (آمیلوئیدوز ثانویه)
$A\beta_2m$	β_2 - میکروگلوبولین	شرایط التهابی مزمن	آمیلوئیدوز مرتبط با همودیالیز
AA	SAA	نارسایی مزمن کلیوی	آمیلوئیدوز ارثی
ATTR	ترانس تیرتین	تیب مدیترانه ای فامیلی	نوروپاتی های آمیلوئیدوتیک فامیلی (چندین نوع)
ATTR	ترانس تیرتین	آمیلوئیدوز سیستمیک سالمندان	آمیلوئیدوز موضعی
$A\beta$	APP	بیماری آلزایمر	آمیلوئیدوز مغزی سالمندان
ACal	کلکسی تونین	اندوکراین	کارسینوم متولاری تیروئید
AIAPP	پپتید آمیلوئید جزایر	دیابت نوع ۲	جزایر لانگرهانس
AANF	فاکتور ناتیوریٹیک دهلیزی		آمیلوئیدوز ایزوله دهلیزی

آمیلوئیدوز ارثی: شامل بیماری‌های:

(۱) تب مدیترانه‌ای فامیلی: یک وضعیت اتوزومی مغلوب شامل حملات تب به همراه التهاب سطوح سرری از قبیل پری‌توتن، پلورا و غشای سینوویال. پروتئین‌های رشته‌ای آمیلوئید از پروتئین‌های AA تشکیل شده است که نشان‌دهنده ارتباط این نوع آمیلوئیدوز با حملات مکرر التهاب است. ژن مربوط به تب مدیترانه‌ای فامیلی پاپیرین نام دارد و پروتئینی را کد می‌کند که یکی از اجزای این‌فلامازوم است.

(۲) پلی‌نوروپاتی‌های آمیلوئیدیک فامیلی: یک اختلال اتوزومی غالب که با رسوب آمیلوئید عمدتاً در اعصاب محیطی و اتونوم مشخص می‌شود. فیبریل‌ها در این پلی‌نوروپاتی توسط ترانس‌تیرتین‌های جهش یافته (ATTR) از روی ترنس‌تیرتین ساخته می‌شوند.

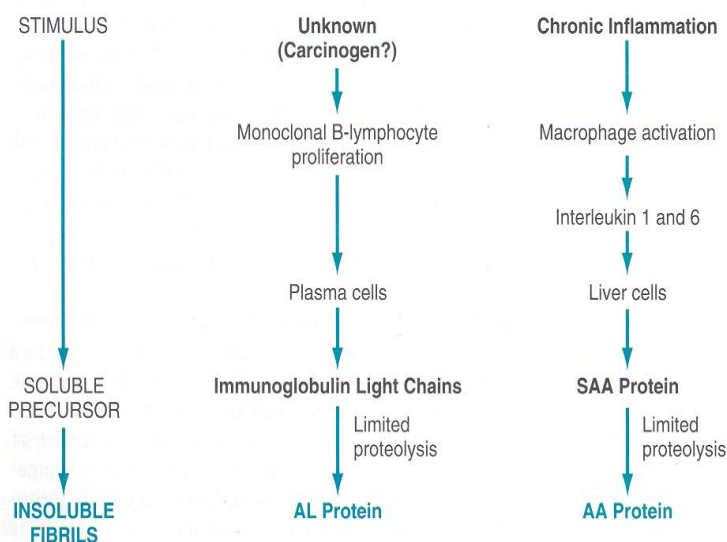
آمیلوئیدوز پیری سیستمیک: گاهی با افزایش سن رسوب آمیلوئید رخ می‌دهد که در این نوع آمیلوئیدوز هم پیش‌ساز آمیلوئیدی، ترنس‌تیرتین (transthyretin) است.

در آمیلوئیدوز قلبی در افراد مسن (senile cardiac amyloidosis) رسوبات آمیلوئیدی که از transthyretin تشکیل شده‌اند، داخل بطن‌های قلبی رسوب پیدا کرده و کاردیومیوپاتی محدودکننده (restrictive) و آریتمی ایجاد می‌کنند که در آن قلب قادر نیست انقباضات را به درستی انجام دهد و ANF (atrial natriuretic factor) در دهلیز رسوب پیدا می‌کند.

آمیلوئیدوز پیری موضعی: شایع‌ترین فرم آمیلوئیدوز موضعی، senile cerebral است که در بیماری آلزایمر دیده می‌شود. در این بیماری، آمیلوئید $A\beta$ (β_2) در مغز رسوب می‌کند.

آمیلوئیدوز اندوکراین: یک سری بیماری‌های هورمونی (اندوکراین) هم می‌توانند سبب آمیلوئیدوز موضعی شوند. شایع‌ترین بیماری‌های اندوکراین که باعث آمیلوئیدوز می‌شوند، کارسینومای مدولاری تیروئید، تومورهای جزایر لانگرهانس پانکراس در دیابت نوع ۲ و فئوکروموسیتوما (pheochromocytoma) هستند.

جزوه ۹۴: ممکن است آمیلوئیدوز با یک سری سرطان‌ها همراه باشد. مثل تومور مدولاری تیروئید، تومور مدولاری آدرنال، تومور جزایر پانکراس و غیره.



آمیلوئیدوز ثانویه (سیستمیک واکنشی): از پروتئین پیش‌ساز SAA (Serum associated amyloid) پروتئین AA ساخته می‌شود. تنها فرمی از آمیلوئیدها است که از ایمونوگلوبولین ساخته نمی‌شود و از کبد منشأ می‌گیرد. به آن ثانویه می‌گویند زیرا ثانویه به وضعیت التهابی است؛ یعنی در صورت وجود التهاب مزمن پروتئین AA ساخته می‌شود و در نقاط مختلف رسوب می‌کند. هنگامی که فرد دچار عفونت شده و ضایعه التهابی در بدن رخ می‌دهد، ماکروفاژهای فعال شده با ترشح IL-1 و IL-6 سلول‌های کبدی را برای ساخت SAA تحریک می‌کنند.

سه عفونت شایع که اغلب همراه با آمیلوئیدوز ثانویه‌اند: سل، استئومیلیت مزمن و برونشکتازی

عفونت‌های کم‌تر شایع‌تر: RA، بیماری‌های عروقی کلاژن، کولیت اولسراتیو، لنفوم هوچکین و مصرف مواد مخدر

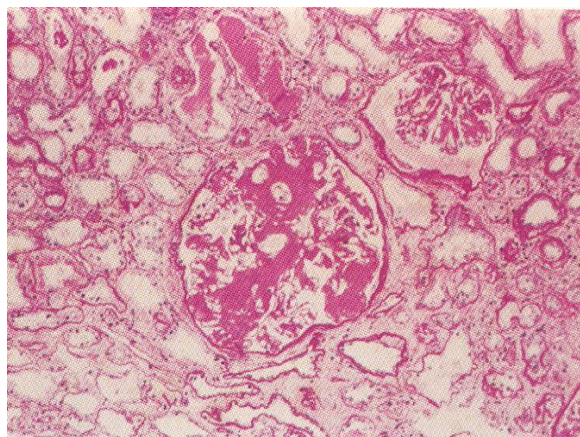
آمیلوئیدوز مرتبط با همودیالیز: از نوع سیستمیک است. در افرادی که دچار نارسایی مزمن کلیوی هستند، از آن جایی که فیلتراسیون-شان مشکل دارد و دیالیز می‌شوند، ممکن است پروتئین آمیلوئید از نوع میکروگلوبولین $A\beta_2$ رسوب پیدا کند (اغلب در مفاصل سینوویال و غلاف تاندونی که منجر به سندروم تونل کارپال (CTL) می‌شود).

دو نوع دیالیز داریم: همودیالیز و دیالیز صفاقی

مورفولوژی بیماری:

معمولاً در بیماری‌های آمیلوئیدوز، شدیدترین و شایع‌ترین درگیری در کلیه اتفاق می‌افتد. در این حالت ممکن است سایز کلیه افزایش یافته، نرمال و یا کاهش یافته باشد. محل اصلی که رسوبات دیده می‌شوند، داخل گلومرول‌هاست و بعد از آن رسوبات آمیلوئید داخل بافت بینابینی، اطراف توبول‌ها و عروق ممکن است دیده شوند. داخل گلومرول‌ها، رسوبات عمدتاً داخل ماتریکس مزانژیال و غشای پایه دیده می‌شوند و منجر به باریک شدن عروق می‌شوند.

در تصویر زیر، نمای کلیه بیمار را می‌بینید که رسوبات داخل گلومرول به صورت قرمز رنگ دیده می‌شوند.



در صورتی که رسوبات در طحال وجود داشته باشند، معمولاً اندازه طحال تا حد متوسط و یا قابل توجهی بزرگ می‌شود (اسپلنومگالی). دو اصطلاح برای درگیری طحال از لحاظ پاتولوژی وجود دارد:

Sago spleen: رسوبات آمیلوئید داخل پالپ سفید طحال

Lardaceous spleen: رسوبات داخل سینوس‌های طحال

جزوه ۹۴: اگر در آمیلوئیدوز طحال درگیر شود، از آن‌جا که در بزرگسالان این ارگان نقش حیاتی ندارد، می‌توان طحال را برداشت؛ چون اگر اسپلنومگالی ادامه پیدا کند، ممکن است طحال بترکد و از آن‌جا که عضوی پر خون است فرد دچار شوک هیپوولومیک می‌شود.

در درگیری کبد معمولاً کبد بزرگ می‌شود و همان‌طور که گفته شد، رسوبات ابتدا داخل فضاهای دیس بوده و سپس به بافت کبد گسترش پیدا می‌کنند. اما معمولاً عملکرد کبد مختل نمی‌شود.

درگیری قلب می‌تواند در آمیلوئیدوز موضعی یا سیستمیک (فرم آمیلوئیدوز اولیه) اتفاق بیفتد. ممکن است این رسوبات باعث

در آمیلوئیدوز سیستمیک اکثر ارگان‌های بدن می‌توانند درگیر شوند، مثل کلیه، کبد، طحال و گره‌های لنفاوی.

در آمیلوئیدوز اولیه (immunocyte dyscrasia) که گفتیم مالتیپل میلوما یکی از علل آن است، قلب، GI، PNS، پوست و زبان ممکن است درگیر شوند.

در مشاهده ماکروسکوپی (gross pathology) معمولاً ارگانی که در آمیلوئیدوز درگیر شده، به دلیل رسوبات آمیلوئید، بزرگ و سفت می‌شود و ظاهر مومی پیدا می‌کند.

وقتی ارگان را برش می‌زنیم و با استفاده از ید و سولفوریک اسید رنگ‌آمیزی می‌کنیم، تغییر رنگ به قهوه‌ای در آن دیده می‌شود.

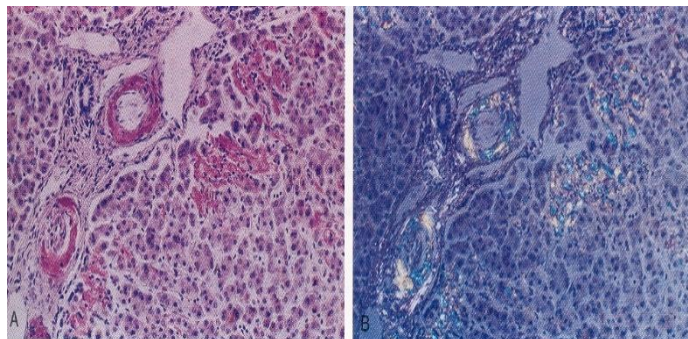
از لحاظ میکروسکوپی، رسوبات بین سلولی آمیلوئید معمولاً در اطراف غشای پایه دیده می‌شوند.

در آمیلوئیدوز اولیه، رسوبات در اطراف عروق و داخل عروق دیده می‌شوند.

در درمان با پتاسیم پرمنگنات، رسوبات AA از بین می‌روند.

با استفاده از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی (IHC) می‌توان انواع آمیلوئید را از هم افتراق داد.

تصویر زیر، کبد بیمار مبتلا به آمیلوئیدوز را نشان می‌دهد. در درگیری‌های کبد، در ابتدا رسوبات آمیلوئید در فضاهای دیس (diss) دیده شده و بعد به داخل کبد گسترش پیدا می‌کنند. تصویر سمت راست، رنگ‌آمیزی congo red را نشان داده که با میکروسکوپ پلاریزه دیده می‌شود. در فضاهای سبز رنگ، انعکاس رسوبات آمیلوئیدی رخ داده است.



در آمیلوئیدوز ثانویه، پروگنوز بهتر است و معمولاً با کنترل بیماری اولیه (التهاب مزمن) که باعث این بیماری شده، آمیلوئیدوز بهبود پیدا می‌کند.

restrictive cardiomyopathy رسوبات به صورت subendocardial و یا داخل میوکارد، منجر به آتروفی میوکارد می‌شوند. همچنین اختلال در عملکرد دریچه‌ها قابل مشاهده است. در صورت درگیری زبان، زبان بزرگتر می‌شود (macroglossia). در صورت درگیری تاندون‌های اکستنسور مچ دست، امکان مشاهده سندروم تونل کارپال (CTS) وجود دارد.

تظاهرات بالینی:

بروز علائم بالینی به ارگان یا ارگان‌های درگیر و شدت درگیری بستگی دارد.

علت اصلی علائم و مرگ در آمیلوئیدوز سیستمیک واکنشی (reactive systemic)، درگیری کلیه است. در این حالت پروتئینوری دیده می‌شود اما هایپرنتشن (HTN) نداریم.

هپاتواسپلنومگالی و درگیری قلبی در آمیلوئیدوز اولیه (رسوب زنجیره‌های سبک) شایع‌تر از آمیلوئیدوز ثانویه است.

شایع‌ترین تظاهر بالینی، نارسایی احتقانی قلب (CHF) است.

شدیدترین حالت این بیماری به دلیل نقص در هدایت سیگنال رخ می‌دهد.

درگیری GI ممکن است بدون علامت باشد و یا موجب سوءجذب و اسهال شود.

تشخیص این بیماری با استفاده از بیوپسی انجام می‌شود. معمولاً در آمیلوئیدوز سیستمیک، بیوپسی از جدار رکتوم یا لثه یا چربی شکم بیماران انجام می‌شود (نه سرم). نمونه با congo red، رنگ-آمیزی می‌شود و رسوبات زیر میکروسکوپ پلاریزه، به فرم apple green (سیب سبز براق) دیده می‌شوند.

در مالتیپل میلوما، از X-ray جمجمه، بیوپسی مغز استخوان و الکتروفورز پروتئین سرم هم برای تشخیص استفاده می‌شود.

پروگنوز (Prognosis):

معمولاً در فرم‌های سیستمیک، پروگنوز ضعیف است و بدترین نوع پروگنوز زمانی است که آمیلوئیدوز با مالتیپل میلوما همراه باشد (در آمیلوئیدوز اولیه، ۲ سال است اما در مالتیپل میلوما، کمتر است).

پاتولوژی عمومی



جلسه سیزدهم: اختلال مایعات و جریان خون (۱)

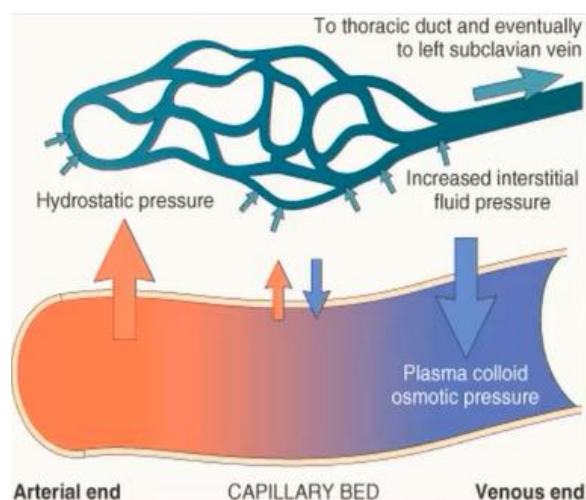
مدرس: دکتر رهبر

نویسندگان: علیرضا خلفی منفرد، صدف پروین، امیرعلی ایلائی، زهرا سلطانی، علی اصغر پرمون

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

مویرگ خارج شده و در سر سیاهرگی به آن بازگردد. اگر مقداری مایع در این تعادل بین سلول‌ها باقی بماند، عروق لنفاوی آن را جمع‌آوری کرده و نهایتاً به ساب‌کلوین چپ و سپس به دهلیز راست می‌ریزد. پس طبق این معادله، مایع بین سلول‌ها و داخل عروق همیشه ثابت باقی می‌ماند؛ یعنی مایعی بین سلول‌ها یا درون آن‌ها محبوس نمی‌شود. هر گونه اختلال در این معادله می‌تواند منجر به ادم شود.



ادم به معنی افزایش مایع خارج سلولی (ECF) (مایع بین سلول‌ها و خارج عروق) است.

چهار دلیل اصلی ادم:

- ۱- افزایش فشار هیدرواستاتیک
- ۲- کاهش فشار انکوتیک
- ۳- انسداد مجاری لنفاوی
- ۴- احتباس (retention) آب به واسطه احتباس سدیم که یک مولکول اسمولار است.

آب ۶۰٪ وزن بدن را تشکیل می‌دهد که دو سوم آن درون سلول‌ها، ۵٪ درون عروق و بقیه در فضای بینابینی (بین سلول‌ها) قرار دارد. در ادم، از مایع داخل سلولی و داخل عروقی کاسته شده و به مایع خارج سلولی افزوده می‌شود.

از آن‌جا که هر گونه اختلال در مسیر جریان خون می‌تواند منجر به عوارض خطرناکی مانند انفارکتوس‌های قلبی و مغزی شود، بنابراین همودینامیک از مباحث مهم درس پاتولوژی عمومی است.

بیماری‌های همودینامیک

این بیماری‌ها ارتباطی به عروق ندارند ولی به غلط از آن‌ها تحت عنوان بیماری‌های عروقی یاد می‌شود؛ در حالی که مشکل اصلی در سیال بودن خون داخل عروق و هر گونه تغییر در مکانیسم سیالیت و نگه داشتن خون درون عروق است.

جزوه ۹۴: بیماری‌هایی که سیستم گردش خون را مختل می‌کنند، در دسته بیماری‌های همودینامیک قرار می‌گیرند. اگر مانعی سر راه خون وجود داشته باشد، باعث این نوع بیماری‌ها می‌شود و خون-رسانی به بافت‌ها را مختل می‌کند. اولین مشکلی که در بیماری‌های همودینامیک ایجاد می‌شود، ادم است.

زیرگروه‌های بیماری‌های همودینامیک:

- ادم (افزایش مایع خارج سلولی (ECF))
- هایپرمی (hyperemia) (افزایش جریان خون)
- احتقان (Congestion) (افزایش پس‌زدن خون)
- خون‌ریزی (Hemorrhage)
- هموستاز (Hemostasis) (عکس ترومبوز)
- ترومبوز (لخته شدن خون)
- آمبولی (Embolism) (حرکت لخته خون)
- انفارکتوس (مرگ بافت در اثر فقدان خون)
- شوک (کلاپس و اختلال در گردش خون)

ادم:

هر مویرگ دارای یک سر شریانی (که خون را به مویرگ می‌آورد) و یک سر وریدی (که خون را از مویرگ خارج می‌کند) است. سر شریانی دارای فشار هیدرواستاتیک بالا و در سر وریدی دارای فشار انکوتیک بالا است. طبق معادله استرلینگ - لندیس، همیشه تعادلی بین این فشار هیدرواستاتیک (عامل خروج مایع از مویرگ به فضای میان‌بافتی) و انکوتیک (عامل بازگشت مایع اضافی به عروق) برقرار است که باعث می‌شود در سر سرخرگی، مایع از

دلیل نارسایی قلبی ایجاد می‌شود. اگر قلب نارسا باشد، پمپاژ کم می‌شود، پس فشار خون نیز پایین می‌آید. کلیه‌ها برای جبران این کاهش فشار خون، محور رنین آنژیوتانسین – آلدوسترون را فعال می‌کنند که با افزایش سدیم خون، حجم خون را افزایش داده و باعث ادم سیستماتیک می‌گردد.

کاهش فشار انکوتیک پلاسما (هیپروتنینمی):

عامل این فشار، پروتئین‌های درشت خون به‌خصوص آلبومین است. آلبومین توسط کبد ساخته می‌شود؛ پس تمام بیماری‌های کبدی به دلیل کاهش ساخت آلبومین (مانند سیروز کبدی) و بیماری‌های کلیوی به دلیل افزایش دفع آلبومین (مانند گلودولونفریت‌های همراه با دفع پروتئین (سندروم نفروتیک)) به از دست دادن پروتئین و در نتیجه، کاهش فشار انکوتیک منجر می‌شوند. در سیروز کبدی، ادم داخل حفره پریتون رخ می‌دهد که به آن آسیت می‌گوییم. سوءتغذیه، رژیم‌های سخت و حذف پروتئین از رژیم غذایی و بیماری‌های گوارشی همراه با دفع پروتئین، نیز می‌توانند باعث کاهش فشار انکوتیک پلاسما شوند.

جزوه ۹۴: وقتی فرد پروتئین (از جمله آلبومین) دفع کند، دچار ادم آنازارک می‌شود.

انسداد مسیر لنفاتیک (لنفادم):

دلایل lymphedema ناشی از انسداد مجاری لنفی آن عبارتند از: ۱- ضایعات التهابی ۲- ضایعات نئوپلاستیک ۳- ضایعات پس از جراحی (برای مثال، به دلیل آن‌که مجاری لنفی عامل انتشار و متاستاز سلول‌های کانسریک هستند، طی جراحی گروهی از گره‌های لنفاوی را خارج کرده و مجاری را می‌بندند) ۴- التهاب مجاری لنفاوی پس از رادیوتراپی (در اثر تابش پرتو)

جزوه ۹۴: حضور انگل فیلاریازیس در مجرای لنفاوی، سبب ایجاد فیبروز در گره‌های لنفاوی ناحیه اینگوینال شده و در نهایت منجر به الفانتیازیس (پافیلی) می‌شود.

کارسینومای پستان هم ادم ایجاد می‌کند که نمای آن به شکل پودرانژ یا پوست پرتقال (orange peaud) است.

احتباس آب به واسطه احتباس سدیم:

جزوه ۹۴: به تجمع مایع در فضای بین سلولی که باعث بزرگ شدن ارگان می‌شود، ادم می‌گویند که ممکن است در ارگان‌های داخلی و نیز در سطح پوست دیده شود؛ به طور مثال، ورمی که در زخم‌های سطحی ایجاد می‌شود. مایع خارج رگی می‌تواند در حفرات بدن جمع شود. بسته به این که این مایع در کدام حفره تجمع کند، نام‌های مختلفی می‌گیرد؛ تجمع مایع در داخل حفره پلورال: هیدروتوراکس، تجمع داخل حفره پریکارد: هیدروپریکارد و تجمع در حفره صفاقی: هیدروپریتونوم یا آسیت.

افیوژن یا آب آوردن، به معنای تجمع غیرمعمول میزان زیادی مایع در یک نقطه از بدن است. برای مثال، در بیماری که ریه‌اش آب آورده است، تراوش جنبی به معنی تجمع بیش از حد مایع در فضای جنب رخ داده است.

آسیت یا آب‌آوردگی شکم، به تجمع مایع در حفره صفاقی گفته می‌شود.

اگر ادم کل بدن را درگیر کند و حالتی شدید و منتشر، همراه با تورم بافت زیر پوست و تجمع مایع در حفرات بدن داشته باشد، آنازارک (anasarca) نامیده می‌شود.

افزایش فشار هیدرو استاتیک:

معمولاً در وریدها دیده می‌شود که دلایل آن عبارتند از:

نقص در بازگشت خون وریدی، نارسایی احتقانی قلب (راست یا چپ)، پریکاردیت فشارنده، آسیت (مثلاً در اثر سیروز کبدی)، انسداد وریدی بر اثر ترومبوز یا عوامل خارجی مانند توده، ترومبوز در شریان‌ها یا وریدها، اختلال عملکرد دریچه‌های لانه کبوتری پا (و در نتیجه، احتباس خون در وریدهای پا به دلیل جاذبه)، اتساع شریانی (بر اثر ورزش زیاد یا بعضی بیماری‌ها)، گرم‌زدگی و اختلال در بالانس هورمونی و عصبی دیواره عروق (در گشاد یا تنگ کردن عروق)

جزوه ۹۴: افزایش فشار هیدرواستاتیک به افزایش جابه‌جایی مایع به سمت فضای بینابینی می‌انجامد.

دو نوع ادم داریم: موضعی و منتشر (سیستماتیک). موضعی به دلیل کاهش بازگشت وریدی رخ می‌دهد (که خود ممکن است به دلیل ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) ایجاد شود) و نوع منتشر نیز به

بیماری کبدی:

علل ایجاد ادم بر اثر بیماری کبدی (به خصوص ادم در حفره شکمی که آسیت نام دارد):

- ۱- افزایش فشار خون پورت (Portal hypertension):
افزایش فشار هیدروستاتیک پورت بر اثر بیماری‌های کبدی مانند سیروز، سبب ایجاد ادم می‌شود.
- ۲- هایپوآلبومینمی: کبد سازنده پروتئین‌های خون از جمله آلبومین است. در صورت نارسایی و بیماری کبدی، کمبود آلبومین در خون باعث کاهش فشار انکوتیک و در نتیجه، ادم می‌شود.



آسیت در کودکی مبتلا به سرورز کبدی به دلیل بیماری‌های متابولیک:

نارسایی کلیوی:

علل ایجاد ادم به علت بیماری‌ها یا نارسایی‌های کلیوی:

- ۱- به علت کاهش خون‌رسانی به کلیه (renal perfusion) مثلاً در بیمار مبتلا به CHF، سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون فعال شده و بازجذب سدیم و به دنبال آن، آب رخ می‌دهد.
- ۲- در گلودرولوپاتی‌های همراه با از دست دادن پروتئین (سندروم نفروتیک)، آلبومین از طریق ادرار دفع شده و باعث کاهش فشار انکوتیک و ادم می‌شود.



انواع ادم از نظر مکان:

periorbital edema: به ادم اطراف چشم، گفته می‌شوند که معمولاً در بیماران کلیوی، بیشتر دیده می‌شود.

dependent edema: تغییر مکان ادم به دلیل جاذبه. مثلاً وقتی فرد به پشت می‌خوابد، مایع در پشت بدنش تجمع می‌یابد و با ایستادن، در پاها جمع می‌شود.

کلیه سدیم را دفع کرده و پتاسیم را در بدن نگه می‌دارد. پس هر گونه نارسایی کلیه می‌تواند سبب افزایش بازجذب سدیم به همراه کلر و در نتیجه، احتباس آب شود. همچنین دریافت نمک بیش از حد نیز می‌تواند سبب احتباس آب در بدن شود.

در فردی که نارسایی کلیه دارد و یا میزان خون‌رسانی به کلیه‌ش کاهش پیدا می‌کند، سیستم ترشح رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون فعال می‌شود. آلدوسترون ترشح شده از فوق کلیه می‌تواند باعث افزایش بازجذب توبولی سدیم و در نتیجه احتباس سدیم و به دنبال آن، احتباس آب شود.

جزوه ۹۴: احتباس سدیم سبب افزایش فشار هیدرواستاتیک و نیز کاهش فشار اسموتیک می‌شود. احتباس سدیم ممکن است به همراه هر گونه کاهش حاد عملکرد کلیوی (مانند گلودرونفریت متعاقب عفونت استرپتوکوکی و نارسایی حاد کلیوی) رخ دهد.

التهاب:

التهاب‌های حاد و مزمن نیز می‌توانند سبب ایجاد ادم شوند. زیرا به دنبال التهاب، شریان‌های ناحیه درگیر دچار اتساع شده، نفوذپذیری عروق بیشتر شده و با خروج مایع از رگ، ادم ایجاد می‌شود.

جزوه ۹۴: به دلیل مواد سایتوتوکسیکی که سلول‌های التهابی ترشح می‌کنند، ادم متعاقب التهاب رخ می‌دهد.

نارسایی احتقانی قلبی (CHF):

نارسایی احتقانی قلبی (congestive heart failure) به دو دلیل می‌تواند ادم ایجاد کند:

- به علت نارسایی قلب، پمپاژ خون خوب صورت نمی‌گیرد. در نتیجه، خون در وریدهای پشت قلب محبوس شده و به دلیل افزایش فشار هیدروستاتیک، ادم ایجاد می‌شود.
- به علت کاهش خون‌رسانی (پرفیوژن) کلیه در نارسایی‌های قلبی، سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون در کلیه فعال شده که موجب احتباس سدیم و به دنبال آن، تجمع آب در فضای بینابینی سلول‌ها می‌شود.

ادم ریوی: در برش، کف‌آلود دیده می‌شود و گاهی مایع داخل رگ‌های خونی وجود دارد که نشان‌دهنده مخلوطی از هوا، مایع ادم و گلبول‌های قرمز خارج شده از رگ است.

در پنومونی و عفونت‌های چرکی، اگرودا وجود دارد ولی در ادم ریوی (در اثر ضربه، تروما و غیره) ترانسودا دیده می‌شود.

ادم مغزی: چین‌های مغز تقریباً از بین می‌رود، مغز ورم می‌کند و به علت تجمع مایع، وزن مغز افزایش می‌یابد. این نوع ادم می‌تواند حالت کانونی مثل آبسه یا تومور داشته باشد و یا به صورت منتشر باشد. دلایل ادم مغزی:

آبسه مغزی، تومور مغزی، تروما به صورت جنرال، عفونت‌های باکتریایی و قارچی، در بیمارانی که مبتلا به انسفالیت، هاری و غیره هستند، در بیمارانی که به طور ناگهانی فشار خونشان خیلی بالا می‌رود.

نکته: البته این ادم در نقاط دیگر بدن هم رخ می‌دهد ولی در فضاهای دیگر چون فضای کافی برای تجمع مایع وجود دارد، علائم بالینی دیده نمی‌شود.

نکته: به فردی که ترومای مغزی داشته باشد، سریعاً آلبومین تزریق می‌کنند؛ چراکه ممکن است ادم رخ دهد و حجمه فضای کافی برای تجمع مایع نداشته باشد. در نتیجه تزریق آلبومین، فشار انکوتیکی ایجاد می‌شود و مایع بینابینی به خون بازمی‌گردد.

ترنسودا/اگزودا:

مایعی که در ادم تجمع می‌کند، دو حالت دارد:

ترنسودا (transudate): مایعی شفاف مثل آب. در این مایع وزن مخصوص یا چگالی ویژه (specific gravity) کمتر از ۱/۰۱۲، میزان پروتئین کمتر از ۳ گرم بر دسی‌لیتر و میزان آنزیم لاکتات-دهیدروژناز (LDH) و تعداد سلول‌ها کم است. این مایع معمولاً به علت عدم تعادل در معادله استرلینگ لندیس ایجاد می‌شود.

اگزودا (exudate): در این مایع وزن مخصوص یا چگالی ویژه (specific gravity) بیشتر از ۱/۰۱۲، میزان پروتئین بیشتر از ۳ گرم بر دسی‌لیتر و آنزیم لاکتات‌دهیدروژناز (LDH) و تعداد سلول‌ها زیاد است که معمولاً این سلول‌ها، سلول‌های التهابی‌اند.

ادم آنازارک (Anasarca Edema): در تمام بدن ادم ایجاد می‌شود (مایع بین سلولی در تمام بافت‌ها و اندام‌ها زیاد می‌شود).

ادم ریوی: مثلاً به علت نارسایی قلب

ادم مغزی: برای مثال، یک herniation در یکی از عروق خروجی مغز، باعث عدم خروج خون از وریدهای مغز و افزایش فشار هیدرواستاتیک آن‌ها شده و در نتیجه، ادم مغزی ایجاد می‌شود.

Pitting edema: اگر پزشک ناحیه متورم را با انگشت فشار دهد و بعد انگشت خود را بردارد، جای انگشت روی آن ناحیه تا مدتی باقی می‌ماند. این نوع ادم در بیماران قلبی و کلیوی شایع است.

جزوه ۹۴: مورفولوژی ادم:

ادم به راحتی با مشاهده نمای ظاهری تشخیص داده می‌شود. در زیر میکروسکوپ هم، ادم به صورت محو شدن و جدا شدن عناصر ماتریکس خارج سلولی تظاهر می‌کند. اگر چه هر بافتی می‌تواند درگیر شود، اما ادم به صورت شایع‌تری در بافت‌های زیر جلد، ریه‌ها و مغز مشاهده می‌شود. پس انواع ادم عبارتند از:

ادم زیرجلدی (ادم گوده‌گذار)، ادم ریوی و ادم مغزی

ادم زیرجلدی: بیشتر در اندام‌های تحتانی مثل پا در هنگام ایستادن و ساکروم در هنگام استراحت ایجاد می‌شود.

ادم گوده‌گذار: فشار انگشت روی بافت زیرجلدی ادماتو، مایع بینابینی را جابه‌جا می‌کند و یک فرو رفتگی در اثر انگشت به جا می‌گذارد. فردی که ادم آنازارک دارد (حالتی که ادم کل بدن را دربر گرفته است)، هنگامی که می‌خواهد مایع در پشت و زیر چشم-هایش جمع می‌شود و وقتی در طول روز می‌ایستد، این مایع به تدریج وارد اندام تحتانی‌اش می‌شود. پس این نوع ادم، ادم وابسته به جاذبه (gravity dependent edema) است.

❑ **سؤال:** dependent edema یافته مشخص کدام یک از عوامل ایجادکننده خیز است؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۱)

- | | |
|-------------------------|--------------|
| (۱) نارسایی احتقانی قلب | (۲) سوءتغذیه |
| (۳) پریکاردیت فشارنده | (۴) ترومبوز |

پاسخ: گزینه ۱

جمع شدن خون پراکسیژن پشت ورید، قرمزی در بافت ایجاد می-شود.

جزوه ۹۴: در هایپرمی، خون زیادی در شریان جریان دارد. این حجم بالای خون ممکن است به صورت ناگهانی از دیواره شریان خارج شود. البته این امکان نیز وجود دارد که خون از دیواره شریان خارج نشود، ولی در هر صورت، رگ به دلیل حجم زیاد خون، گشاد می‌شود. در این حالت، علاوه بر پرخونی زیرجلدی، تمام اندام‌های بدن نیز پر خون می‌شوند.

احتقان (congestion): پروسه غیرفعال (passive) پرخونی است که در آن میزان خون ورودی از طریق شریان ثابت بوده اما میزان خون خروجی از ورید به دلایلی مانند انسداد موضعی رگ یا CHF (congestive heart failure) با اشکال مواجه می‌شود (کم می‌شود). در نتیجه باز هم خون در پشت ورید تجمع پیدا می‌کند. در این جا به دلیل تجمع خون وریدی کم‌اکسیژن، به رنگ تیره در می‌آید و اصطلاحاً cyanotic می‌شود.

👉 نکته: به congestion، passive hyperemia نیز گفته می‌شود.

pulmonary congestion

بهترین مثال congestion، نوع ریوی آن است که در اثر نارسایی قلب چپ (Left CHF) رخ می‌دهد. در این حالت، خون پمپاژ خوبی نداشته و خون از بطن و دهلیز راست به داخل IVC پس زده می‌شود و دیواره رگ کش می‌آید. در نتیجه، خون حاوی CO_2 داخل بافت ریه تجمع پیدا کرده و بافت ریه، سیانوتیک خواهد شد. pulmonary congestion می‌تواند به صورت حاد (acute) یا مزمن (chronic) باشد:

در نوع حاد، به علت انفارکتوس قلبی، بافت قلب راست نکروزه شده و نمی‌تواند خون وریدی را بپذیرد و اگر هم بپذیرد، نمی‌تواند آن را به شریان‌ها انتقال دهد زیرا پمپاژ عضله قلب مختل شده است.

در نوع مزمن، به علت انفارکتوس‌های ریزی که در طول زمان رخ می‌دهند، خون در بافت ریه تجمع پیدا می‌کند. در این حالت ممکن است RBCها از عروق خارج شده و وارد آلئول‌ها بشوند و سپتوم بین آلئول‌ها پر خون شود.

این مایع معمولاً بر اثر آسیب به دیواره مویرگ به دنبال تروما یا ضایعات التهابی و توموری ایجاد می‌شود. بهترین مثال اگزودا، همان چرک یا مایعی است که داخل آبسه جمع می‌شود.

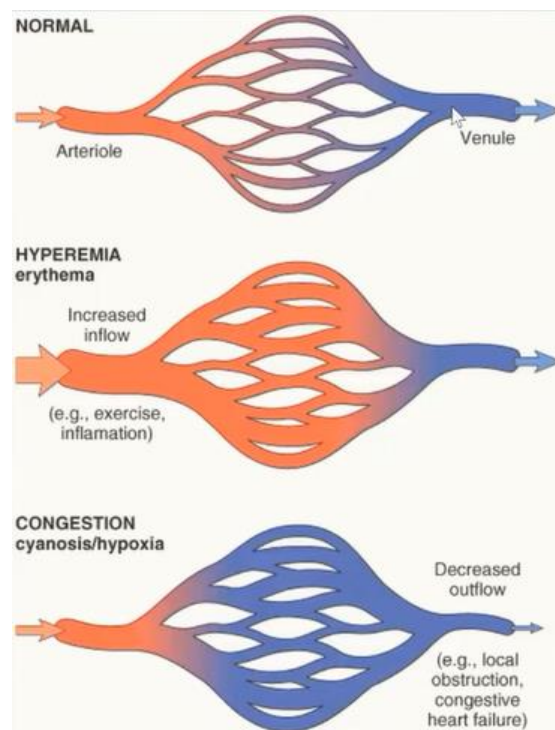
جزوه ۹۴: بسته به این که ادم حاوی سلول‌های خونی باشد یا خیر با دو تعریف مواجهیم:

ترنسودا: مایعی دارای پروتئین (اما کم) و فاقد سلول‌های التهابی که وزن مولکولی و غلظت کمتری نسبت به اگزودا دارد. مایع شفاف است که به هنگام سوختگی دست و پا درون تاول مشاهده می‌شود، ترنسودا است.

اگزودا: مایع چرکی. در آبسه‌های چرکی، لاشه سلول‌های مرده، سلول‌های التهابی و غیره دیده می‌شود.

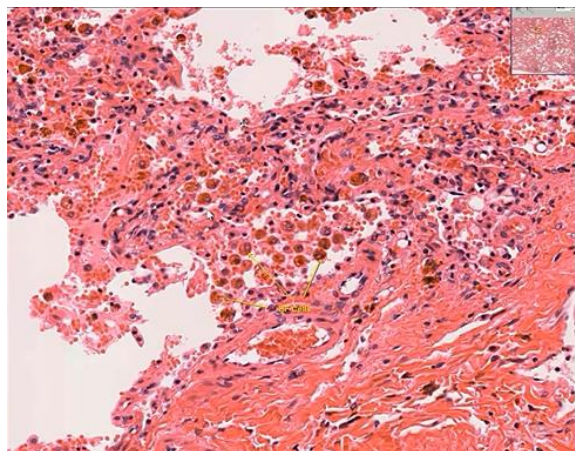
هایپرمی / احتقان:

به هر دو حالت هایپرمی و احتقان، در فارسی، پرخونی گفته می‌شود اما مکانیسم پرخونی در این دو حالت، با هم متفاوت است:

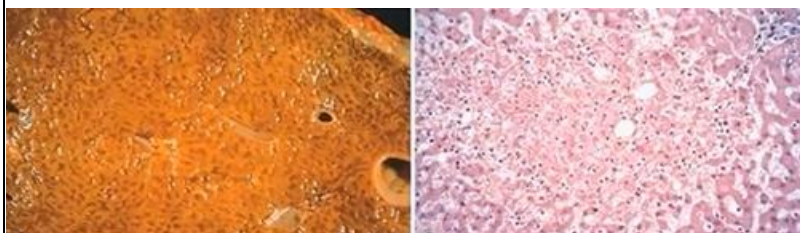


هایپرمی (hyperemia): یک فرآیند فعال (active) است که به دنبال ورزش یا التهاب ایجاد می‌شود. در این حالت، خون ورودی با شریان افزایش یافته و خون خروجی ثابت باقی می‌ماند. در نتیجه

طلایی رنگ می‌دهد. به این نوع ماکروفاژها، ماکروفاژ هموسیدرین-لیدین (hemosiderin laden) می‌گویند.



در شکل زیر، chronic passive hyperemia/ congestion را در بافت کبد مشاهده می‌کنید.



گفتیم در heart failure راست congestion بافت کبدی را داریم. در نمای ماکروسکوپی بافت کبد، مناطق روشن و تیره می‌بینیم که به جوز هندی شباهت دارند و در بیماری nutmeg liver به چشم می‌خورند.

کبد nutmeg در congestion مزمن کبد اتفاق می‌افتد.

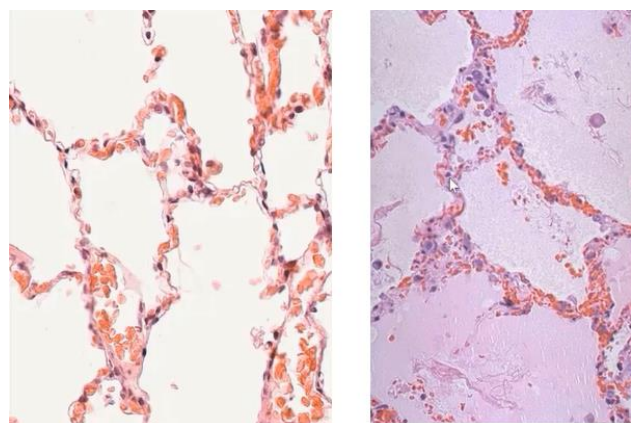
علت این که بعضی نقاط تیره و بعضی کم‌رنگ‌اند، این است که هپاتوسیت‌های اطراف ورید مرکز لوبولی در حال دژنره شدن و نکروز هستند. به دلیل این که خون وریدی حاوی CO_2 است و خون در این وریدها احتباس پیدا کرده، هپاتوسیت‌ها هاپوکسیک شده و به مرور زمان دچار نکروز می‌شوند. اما در فضای پورت که شریان کبدی هم وجود دارد، به دلیل وجود خون پر اکسیژن، هپاتوسیت‌های اطراف پورت پراکسیژن بوده و کاملاً حیات دارند. بنابراین مناطق نکروزه کاملاً pale (رنگ‌پریده) می‌شوند و مناطق اطراف پورت پررنگ و پر خون و قرمز می‌شوند و یک نمای میکروسکوپی جوز‌هندی‌مانند را به کبد می‌دهند.

liver congestion

در اثر نارسایی قلب راست (Right CHF)، خون در ورید پورت جمع می‌شود و برگشت خون اضافی در وریدهای پورت، موجب احتقان کبدی می‌شود. این پروسه می‌تواند حاد یا مزمن باشد. به علت این که خون بدون اکسیژن در بافت کبد تجمع می‌یابد، هپاتوسیت‌ها در اثر هاپوکسی، به مرور زمان نکروز می‌شوند.

cerebral congestion: مثال دیگری از congestion

در شکل زیر، passive hyperemia یا congestion را در بافت ریه می‌بینید که در تصویر سمت چپ، آلوئول‌های ریه و سیتوم‌های بین آلوئول‌ها و همچنین RBCهای زیاد داخل عروق متسع در سیتوم‌ها قابل مشاهده‌اند.



تصویر سمت راست هم آلوئول‌های پر از RBCها را نشان می‌دهد که از جدار عروق congested خارج شده‌اند. همچنین سلول‌های درشتی را می‌بینیم که ماکروفاژهایی حاوی پیگمان‌های قهوه‌ای‌اند. این ماکروفاژها به دنبال پرخونی بافت ریه و خروج RBCها، برای فاژ کردن گلبول‌های قرمز آمده‌اند. بخش هم از هموگلوبین در ماکروفاژها به صورت پیگمان‌های هموسیدرین رسوب کرده و ما آن‌ها را قهوه‌ای‌رنگ می‌بینیم. به این سلول‌ها heart failure cells نیز گفته می‌شود یعنی به دنبال نارسایی قلب چپ، congestion ریه ایجاد شده و این ماکروفاژها در ریه حضور پیدا می‌کنند. این سلول‌ها guideline خوبی برای تشخیص congestion مزمن هستند.

جزوه ۹۴: به دنبال احتقان ریوی مزمن، RBCها از دیواره عروق خارج می‌شود. ماکروفاژها آن‌ها را به عنوان جسم خارجی فاژ می‌کنند و هموسیدرین را در درون خود نگه می‌دارند که به آن‌ها نمایی

در تصویر زیر، بافت مغزی congested را می‌بینید که کاملاً پر خون و پررنگ است و gyrus را می‌بینیم که کاملاً پر شده‌اند زیرا به دنبال congestion فشار هیدرواستاتیک بالا رفته و باعث ادم در بافت مغز می‌شود.



خون‌ریزی (hemorrhage):

به معنی خروج خون از عروق (extravasation) است. میزان خون خارج شده ترمینولوژی‌های مختلفی به hemorrhage می‌دهد:

۱. هماتوم: mass effect در اثر حجم زیاد خون خروجی که معمولاً در پارگی‌های طحال، پارگی‌های آنوریسم آئورت یا پارگی دیواره قلب اتفاق می‌افتد و یک‌مرتبه بیمار خون زیادی از دست داده و وارد حفرات بدنش می‌شود.

۲. پتشی و پورپورا: اگر خونریزی به صورت نقطه‌ای باشد بسته به قطر، پتشی (۱-۲ mm) یا پورپورا (بین ۲ mm تا ۱ cm) ایجاد می‌شود. این دو خونریزی معمولاً در پوست و مخاط یا سطوح سروزی و گاهی بافت‌های احشایی صورت می‌گیرد.

رایبناز: علل پتشی: اختلال در عملکرد پلاکت، کاهش تعداد پلاکت‌ها (ترومبوسیتوپنی) و فقدان حمایت دیواره عروقی (مثلاً کبود ویتامین C)

جزوه ۹۴: علل پورپورا: تروما، التهاب عروقی (واسکولیت)، افزایش شکنندگی عروق و ترومبوسیتوپنی

۳. اکیموز: خونریزی با قطر بیشتر از ۱ cm و حجم آن کمتر از هماتوم است که به آن کبودی (bruise) نیز گفته می‌شود.

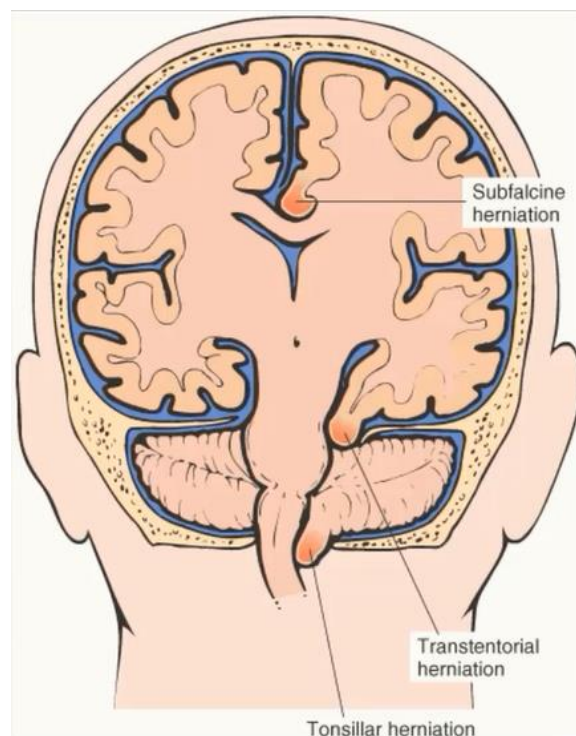
جزوه ۹۴: معمولاً اکیموز در اثر تروما به وجود می‌آید.

خون‌ریزی در هر حفره‌ای صورت بگیرد، نام حفره پسوند خونریزی می‌شود مثل hemothorax، hemopericardium، hemoperitoneum و Hemarthrosis (خون داخل مفاصل).

روند تکامل hemorrhage از زمان بروز تا وقتی کاملاً از بین می‌رود، رنگ‌هایی در بافت ایجاد می‌کند که معمولاً به طور

جزوه ۹۴: کبد nutmeg نوعی احتقان (congestion) کبدی است. همان‌طور که می‌دانیم، در کبد، ورید پورت، خون را به IVC و از آن‌جا به دهلیز راست می‌رساند. حال اگر احیاناً خون از قلب پس زده شود، دوباره وارد کبد خواهد شد (البته این خون وارد خیلی از بافت‌های دیگر نیز می‌شود؛ ولی این پس زده شدن صرفاً در بعضی ارگان‌ها مثل کبد علائم واضح و مهم دارد). وقتی خون به کبد برگردد به آن کبد، کبد Nutmeg می‌گویند که در آن، حضور طولانی‌مدت خون تصفیه نشده و فاقد اکسیژن، هیپاتوسیت‌ها را به سمت ایسکمی و نکروز پیش می‌برد. البته اگر جریان خون دوباره به حالت عادی برگردد و سلول‌ها نیز هنوز به طور کامل نکروزه نشده باشند (در حالت برگشت‌پذیر قرار داشته باشند)، رژنره می‌شوند و کبد نمای طبیعی خود را باز می‌یابد.

در تصویر زیر، دو herniation در مناطق خروجی جمجمه، نزدیک حفره مگنوم می‌بینید. چون مسیر عبور ورید از این نواحی است، این herniationها مسیر وریدی را تنگ کرده و در نتیجه خون وریدی به بافت مغز پس زده می‌شود و ایجاد congestion در بافت مغز می‌کند که بسیار خطرناک است.



گردد؛ مثل همتوم خلف صفاقی وسیع ناشی از پارگی یا آنوریسم شکافنده آئورت و یا تجمعات خونی در حفرات بدن مثل هموتوراکس.

خونریزی‌های وسیع گاهی به دلیل تخریب گسترده گلبول‌های قرمز و هموگلوبین باعث ایجاد زردی می‌شود.

انواع خونریزی:

خونریزی می‌تواند لوکال باشد یا سیستمیک (مثل زمانی که فاکتورهای انعقادی تخریب شوند). علاوه بر این، خونریزی می‌تواند داخلی باشد یا خارجی:

خونریزی خارجی: زمانی که دستمان را می‌بریم و شاهد خروج خون هستیم، خونریزی از نوع خارجی است.

خونریزی داخلی: در این نوع از خونریزی خروج خون از بدن دیده نمی‌شود؛ مانند زمانی که در اثر تصادف طحال پاره می‌شود و باعث خونریزی داخلی می‌شود. خونریزی‌های داخلی به دلیل این که قابل دیدن نیستند، خطرناکتر از خونریزی‌های خارجی‌اند.

دقت کنید که خونریزی همواره به دلیل پاره شدن رگ در اثر آسیب وارده نیست؛ گاهی به دلیل یک عفونت باکتریال نیز می‌تواند باشد. مثلاً توکسین باکتری وارد خون می‌شود و به دنبال آن فاکتورهای انعقادی مصرف می‌شوند (تمام می‌شوند) و خونریزی اتفاق می‌افتد.

👉 **نکته:** اگر خون بخواهد شرایط هموستازی را حفظ کند، باید فاکتورهای انعقادی به خوبی عمل کنند و دیواره رگ سالم بماند.

خونریزی می‌تواند در قلب، شریان، شریانچه‌های کوچک، مویرگ، ورید و غیره صورت بگیرد.

خونریزی در محل‌های مختلف بدن نام‌های متفاوتی دارد:

خونریزی در مغز: هموراز intracerebral

ترشحات خونی ریه: همپتوزیز

استفراغ خونی و پارگی مری: همتومز

👉 **نکته:** لیگامانی در اطراف دئودنوم وجود دارد به نام trait lig که لوله گوارش را به دو بخش لوله گوارش فوقانی و تحتانی تقسیم می‌کند. اگر خونریزی در معده (لوله گوارش فوقانی) اتفاق بیفتد و فرد استفراغ خونی با خون روشن داشته باشد به آن همتومز می‌گویند. اگر خونریزی در نواحی تحتانی لوله گوارش اتفاق بیفتد و

محسوس در بافت پوست مشاهده می‌شود. سیر تکاملی این رنگ‌ها و اتفاقات بدین صورت است:

وقتی خونریزی بر اثر تروما زیر پوست رخ می‌دهد (اکیموز)، ابتدا بافت قرمز یا بنفش (purple) شده که ناشی از رنگ قرمز Hb است. بعد از یک تا دو روز، ماکروفاژها هموگلوبین را به بیلی‌روبین تبدیل تبدیل کرده و بافت سبزرنگ می‌شود. در مرحله بعد ماکروفاژ بیلی‌روبین را برداشته و هموسیدرین از هم باقی می‌ماند که باعث ایجاد رنگ قهوه‌ای می‌شود و سرانجام ماکروفاژها بعد از یک هفته هموسیدرین را نیز برداشته و بافت به رنگ طبیعی خود برمی‌گردد.

جزوه ۹۴: در خونریزی اکیموز، محل آسیب به رنگ قرمز، آبی، زرد (به دلیل بیلی‌روبین) و سبز (به دلیل بیلی‌وردین) دیده می‌شود.

در تصویر زیر، پتشی و پورپورا در بافت روده، همتوم در بافت مغز و اکیموز را در بازو و پهلوی این دو فرد می‌توان دید.



رایبنز: خونریزی از مویرگ‌ها ممکن است در شرایط احتقان مزمن بافت‌ها رخ دهد. افزایش خطر خونریزی (در اثر آسیب‌های جزئی) در طیف وسیعی از اختلالات بالینی دیده می‌شود که مجموعاً به آن‌ها اختلالات خونریزی‌دهنده می‌گویند. تروما، آترواسکلروز یا اریوزیون دیواره عروق ناشی از التهاب یا نئوپلاسم نیز از عواملی‌اند که می‌توانند منجر به خونریزی شوند و در صورتی که رگ درگیر، یک شریان یا ورید بزرگ باشد خونریزی وسیعی ایجاد می‌شود.

جزوه ۹۴: خونریزی می‌تواند خارجی یا محصور به بافت باشد. خونریزی محصور به بافت همتوم نام دارد. همتوم‌ها ممکن است نسبتاً بی‌اهمیت باشند؛ مثلاً در کبودشدگی. البته همتوم همیشه هم بی‌اهمیت نیست و بعضی مواقع ممکن است باعث مرگ فرد

داشته و بر اثر تروما یا هر آسیب دیگری فعال شده و سبب فعال شدن آبشار انعقادی (لخته ثانویه) می‌شوند.

در هموستاز طبیعی، این عوامل برهم‌زننده هموستاز به روش‌های بالا برطرف می‌شوند؛ در غیر این صورت، ترومبوز ایجاد می‌شود.

مراحل جلوگیری از خونریزی در هموستاز طبیعی رگ آسیب‌دیده:

(۱) تنگ شدن آنی دهانه رگ به ۲ دلیل:

- رفلکس نوروژنیک: یک اثر موقتی با انقباض گذرای آرتریولی ناشی از مکانیسم‌های نوروژنیک رفلکسی
- اندوتلین مترشحه از اندوتلیوم رگ آسیب‌دیده

(۲) Thrombogenic extra cellular matrix (ECM): بر اثر صدمه اندوتلیوم، ECM به جریان خون وارد می‌شود. پلاکت‌ها در برخورد با ECM فعال شده، پلاکت و ECM به یکدیگر می‌چسبند (عامل چسبیدن فاکتور Von Willebrand (VWF) است که از اندوتلیوم آسیب‌دیده ترشح می‌شود). سپس به تدریج پلاکت‌ها جمع می‌شوند تا پلاک اولیه را تشکیل دهند.

جزوه ۹۴: به تشکیل توپ پلاکتی اولیه ناشی از تجمع و فعال شدن پلاکت‌ها، هموستاز اولیه می‌گویند.

پلاکت‌های فعال شده مواد درون گرانول‌هایشان نظیر ADP (حفظ انقباض عروق) و TXA2 (ترومبوکسان A2) را آزاد می‌کنند.

(۳) فاکتورهای بافتی فعال می‌شوند (هم از جدار پلاکت‌ها و هم از جدار اندوتلیال فعال می‌شوند) و هر دو به فعال‌سازی پلاکت‌ها و مسیر خارجی آبشارهای انعقادی کمک می‌کنند. با فعال شدن مسیر خارجی، ترومبین فعال می‌شود و فیبرین ساخته می‌شود که در بین پلاکت‌ها قرار می‌گیرد و پلاک اولیه را محکم‌تر (پایدار) می‌کند.

جزوه ۹۴: فاکتور بافتی (tissue factor)، ترومبوپلاستین) در مسیر خارجی آبشار انعقادی، یا فاکتور ۸ فعال شده توسط اندوتلیوم در مسیر داخلی آبشار انعقادی به همراه فسفولیپیدهای پلاکتی نهایتاً منجر به فعال شدن ترومبین می‌شوند.

فعال شدن آبشار انعقادی و ایجاد ترومبین سبب ایجاد فیبرین و فعال شدن مقدار بیشتری پلاکت می‌گردد. این توالی، هموستاز ثانویه نامیده می‌شود و منجر به ایجاد لخته پایدار می‌گردد. توپ

فرد همراه مدفوع، خون روشن داشته باشد، به آن هماتوزی می‌گویند و اگر خون حاصله از خونریزی لوله گوارش تحتانی در حین عبور از نواحی مختلف تحت تأثیر آنزیم‌های متفاوت قرار بگیرد و باعث تیره شدن مدفوع شود، به آن ملنا می‌گوییم.

✓ **سؤال:** کودک ۵ ساله‌ای با خونریزی کوچک سر سوزنی شکل ۱ تا میلی متری مراجعه نموده است. نام این ضایعات کدام است؟
(۱) پورپورا (۲) پتشی (۳) اکیموز (۴) هماتوم
پاسخ: گزینه ۲

شوک هموراژیک (هیپولمیک):

اهمیت بالینی خونریزی به حجم و سرعت از دست دادن خون بستگی دارد. از دست رفتن سریع بیش از ۲۲ درصد از حجم خون یا از دست دادن آهسته حتی مقادیر بیشتر از این ممکن است اثر کمی در بالغین داشته باشد، اما با این حال از دست رفتن بیشتر خون می‌تواند باعث شوک هموراژیک یا هیپولمیک شود.

خون‌ایستایی یا هموستاز (hemostasis):

یعنی وجود خون سیال داخل عروق بدون مانعی سر راه آن و توانایی حذف لخته یا زائده طبیعی در صورت وجود (برخلاف ترومبوز).

جزوه ۹۴: یک تنظیم نرمال در جریان خون طبیعی وجود دارد (هموستاز). ترومبوز معادل پاتولوژیک هموستاز بوده و به معنای تشکیل لخته خون در عروق سالم است. ترومبوز و هموستاز به سه عامل دیواره عروق، آبشار انعقادی و پلاکت بستگی دارند.

۳ عامل باعث بر هم خوردن هموستاز می‌شوند:

۱. دیواره عروقی: هرگونه تروما یا ضربه یا خدشه‌ای که به اندوتلیوم داخلی عروق وارد شود می‌تواند باعث تولید اندوتلین از اندوتلیوم و ورود مواد ECM به جریان خون شود.

۲. پلاکت‌ها: به صورت غیرفعال در جریان خون حضور دارند که هرگونه تروما یا ایرادی در دیواره عروق می‌تواند پلاکت‌ها را فعال کرده و لخته اولیه تشکیل شود.

۳. فاکتورهای انعقادی: این فاکتورها که در آبشارهای انعقادی عمل می‌کنند، به صورت غیرفعال در جریان خون وجود

عوامل عفونی، مشکلات همودینامیک و ترومای فیزیکی

خواص پروترومبوتیک در اندوتلیوم آسیب دیده:

- ساخت vWF (von Willebrand factor) توسط اندوتلیوم که توسط رسپتورش روی پلاکت، سبب چسبیدن آن به کلاژن ECM زیر اندوتلیوم می شود.
- تولید فاکتورهای بافتی برای فعال کردن مسیر خارجی آبشار انعقادی
- ساخت PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) برای کمک به سنتز فیبرین. PAI-1، بلاک کننده اولیه plasminogen activator در پلاسما است تا از لیز فیبرین ها جلوگیری کند.

پلاکت ها:

مانند اندوتلیوم، بازیگر اصلی در تشکیل لخته اند. اهمیت آن ها از جهت گرانول های با ارزش شان است:

- گرانول های آلفا: حاوی فیبرینوژن، فیبرونکتین (یک مولکول چسبندگی بزرگ)، فاکتور ۵ و ۸، فاکتور پلاکتی ۴ (آنتی کوآگولانت شبه هیپارینی) و $TGF-\beta$ (که تکثیر و تمایز سلولی را کنترل می کند)
- گرانول های دلتا (یا اجسام متراکم (dense bodies)) حاوی ADP/ATP، یون کلسیم، هیستامین، سروتونین و اپی نفرین

پلاکت ها و سلول های اندوتلیال، به همراه هم، فاکتور بافتی (TF) را بیان می کنند.

فازهای پلاکتی در ترومبوز:

بعد از فعال شدن، پلاکت به ماتریکس خارج سلولی می چسبد، سپس مواد داخل گرانول های خود را ترشح می کند و در نهایت پلاکت ها به کمک این ترشحات تجمع می کنند:

(۱) چسبندگی پلاکت ها (Platelet adhesion)

در ابتدا، پلاکت ها توسط vWF به ECM زیر اندوتلیوم که در اثر آسیب، نمایان شده، می چسبند. vWF مترشحه از اندوتلیوم، پلی بین گیرنده های روی پلاکت با کلاژن ECM ایجاد می کند.

هموستاز ثانویه شامل لوکوسیت ها، RBC های به دام افتاده و فیبرین به همراهی پلاکت هاست.

با کنترل خونریزی، مکانیسم های تنظیم کننده از قبیل فعال کننده بافتی پلازمینوژن در جهت عکس عمل کرده و لخته را به محل آسیب محدود می کنند.

در یک اندوتلیوم طبیعی، روی پلاکت ها و فاکتورهای انعقادی اثرات مهاری اعمال شده است. به علاوه، فیبرینولیز نیز سبب ایجاد مسیرهای ضدانعقادی می شود. بنابراین مسیرهای عکس هر یک از این موارد در جریان آسیب اندوتلیوم، جزو عوامل پروترومبوتیک (مستعد کننده ترومبوز) محسوب می شوند.

هر سه این عوامل دست به دست هم می دهند تا رگ صدمه دیده که دهانه اش را ببندد و از خونریزی جلوگیری کند.

در این فرایند نقش اصلی را دو نوع سلول ایفا می کنند: ۱. سلول های اندوتلیوم ۲. پلاکت ها (که البته تکه سلولی است نه سلول)

اندوتلیوم:

خواص اندوتلیوم نرمال:

- ✓ خواص ضد پلاکتی: حفاظت در برابر ECM زیر اندوتلیوم (جلوگیری از تماس ECM با پلاکت) و تخریب ADP (جلوگیری از تجمع پلاکت ها)
- ✓ خواص آنتی کوآگولانتی: به دلیل مولکول های شبه-هیپارین غشا، ساخت ترومبومدولین (برای فعال کردن protein-C به منظور مهار مسیر داخلی آبشار انعقادی) و مهار مسیر فاکتور بافتی (مهار مسیر خارجی آبشار انعقادی)
- ✓ خواص فیبرینولیتیک: با استفاده از TPA (فعال کننده پلازمینوژن بافتی)، سبب لیز فیبرین می شود (TPA سبب تجزیه لخته می شود).

همه این خواص باعث می شوند خون حالت سیال داشته و لخته خودبه خود ایجاد نشود.

اما اندوتلیوم هنگام آسیب، خواص پروکوآگولانتی پیدا می کند. یعنی کمک می کند تا باافاصله لخته تشکیل شود که یک واکنش دفاعی در مقابل آسیب است. عواملی فعال شدن اندوتلیوم:

خلاصه رویدادهای پلاکتی:

- (۱) چسبیدن پلاکت فعال شده به ECM و ترشح مواد آن
- (۲) ترشح ADP و TXA2
- (۳) اسکپوز (نمایان) شدن کمپلکس‌های فسفولیپیدی توسط فعالیت موادی که از گرانول‌ها آزاد شده‌اند
- (۴) بیان فاکتور بافتی (TF) از جدار اندوتلیوم و پلاکت
- (۵) تشکیل پلاک ترومبوزی اولیه
- (۶) استحکام توسط فیبرین (پلاک ترومبوزی ثانویه)

آبشار انعقادی: دو مسیر انعقادی عبارتند از:

- (۱) مسیر داخلی (contact activation یا فعال شدن تماسی)
 - (۲) مسیر خارجی (توسط tissue factor)
- طی آبشار انعقادی، پروآنزیم‌ها به آنزیم تبدیل شده و در نتیجه، پروترومبین (فاکتور انعقادی II) به ترومبین (فاکتور انعقادی IIa) تبدیل می‌شود که آن هم، فیبرینوژن (فاکتور انعقادی I) را به فیبرین (فاکتور انعقادی Ia) تبدیل می‌کند. *a: فعال

برخی بیماری‌های ارثی که در آن‌ها فاکتور vWF وجود ندارد یا کم است یا رسپتورهای پلاکتی وجود ندارند، بیماری‌هایی خون-ریزی‌دهنده‌اند که بیماران باید این فاکتور را دریافت کرده یا به صورت ترکیبی، باید رسپتوری در آن‌ها ایجاد شود که باعث اتصال پلاکت به ECM زیر اندوتلیوم شود.

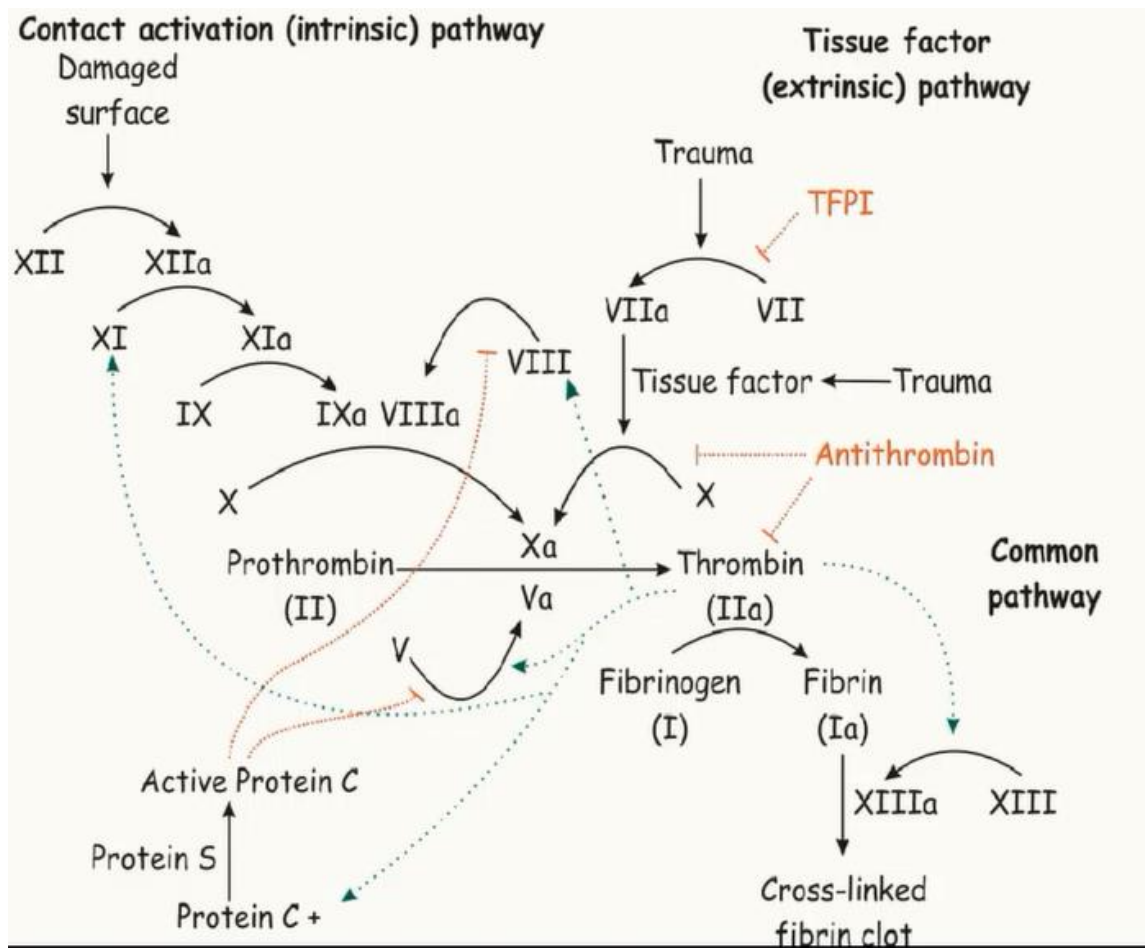
(۲) ترشح پلاکت‌ها (Platelet secretion)

پلاکت فعال شده، مواد داخل گرانول‌های آلفا و دلتای خود را آزاد می‌کند. این مواد هم آگونیست رسپتورهای سطح پلاکت بوده و هم سبب فسفریلاسیون پروتئین داخل سلولی می‌شوند.

(۳) تجمع پلاکت‌ها (Platelet aggregation)

ADP و TXA2 توسط پلاکت فعال شده حین هموستاز، تولید شده و سبب تغییر شکل پلاکت‌ها به منظور تجمع‌شان می‌شود.

ترومبین در آبشار انعقادی، از پروترومبین حاصل شده و فیبرینوژن محلول را به فیبرین نامحلول تبدیل می‌کند. فیبرین، پلاک پلاکتی ایجاد شده را مستحکم و فشرده می‌کند.



ترومبوز:

مثلت یا تریاد ویرشو (Virchow) در ترومبوز؛ شامل سه رأس:

آسیب اندوتلیوم، جریان خون غیر طبیعی و هایپرکواگولاسیون

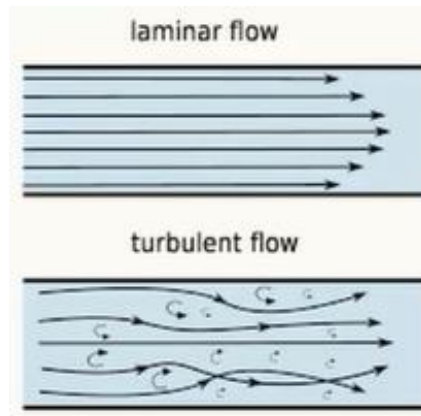
که هر کدام از این موارد می‌توانند موجب ترومبوز شوند.

آسیب اندوتلیوم عروق (به‌خصوص در قلب و شریان):

جزوه ۹۴: این آسیب‌ها بر اثر عواملی نظیر تروما، فشار خون، پرتو و غیره ایجاد می‌شوند و با ایجاد اختلال در تعادل دینامیک اندوتلیوم و نیز با آزادسازی فاکتور بافتی و کاهش موضعی PGI2 و فعال‌کننده‌های پلاسمینوژن باعث ترومبوز می‌شوند.

جریان خون غیر طبیعی (abnormal flow):

خون در داخل عروق به شکل لایینار (صفحه‌ای) حرکت می‌کند و هیچ‌گونه تلاطم و آشفتگی در آن وجود ندارد، ولی اگر جریان گردابی (turbulence) به وجود بیاید، پلاکت‌ها به دیواره عروق برخورد کرده و فعال می‌شوند و یا با فعال شدن فاکتورهای انعقادی در اثر ترومای اندوتلیوم، ترومبوز خودبه‌خودی ایجاد می‌شود.



جزوه ۹۴: به دنبال آنوریسم (اتساع غیرطبیعی شریانی)، تنگی دریچه میترال و انفارکتوس حاد میوکارد، استاز و در نتیجه ترومبوز مشاهده می‌شود. در اثر انفارکتوس، بخشی از سلول‌های دیواره قلب می‌میرند و در پمپاژ خون شرکت نمی‌کنند و اگر قلب منقبض شود، در آن قسمت انقباضی دیده نمی‌شود و باعث توربولانس خون می‌شود. در نهایت در داخل قلب، لخته ایجاد می‌شود. در فرد مبتلا به نارسایی قلبی، به دلیل کاهش بازگشت وریدی، جریان توربولانت را در اندام‌های تحتانی خواهیم داشت و که می‌تواند منجر به آسیب اندوتلیوم شود.

هرجا استاز داشته باشیم، دیواره رگ گشاد می‌شود و وقتی لخته ایجاد شود، قسمت بعدی آن تنگ خواهد بود. عبور خون از قسمت تنگ به قسمت گشاد سبب ایجاد جریان توربولانت می‌گردد.

دلیل دیگر جریان غیر طبیعی، ایستایی (stasis) خون داخل وریدهاست. مثلاً در افرادی که واریس دارند، احتمال وقوع آبشار انعقادی بالاست.

اندوتلیوم آسیب‌دیده نیز می‌تواند سبب جریان غیر طبیعی شود.

همه این فاکتورها می‌توانند پلاکت‌ها را در تماس با اندوتلیوم و / یا ECM قرار دهند و باعث فعال شدن آن‌ها و شروع مسیر انعقادی و در نهایت، ترومبوز شوند.

افزایش انعقادپذیری (hypercoagulability):

که می‌تواند زمینه ارثی (اولیه) داشته باشد. شایع‌ترین عوامل ارثی:

- نقص در فاکتور V
- نقص در پروترومبین

عوامل ارثی نادر:

- کمبود آنتی‌ترومبین III
- کمبود Protein-C
- کمبود Protein-S

عامل ارثی بسیار نادر: نقص‌های فیبرینولیزی

جزوه ۹۴: هایپرهموسیسستوئینما: بیماری متابولیتی مادرزادی که در اثر عدم دفع هموسیسستین و فعال شدن فاکتورهای انعقادی ایجاد شده و منجر به تشکیل ترومبوز در وریدهای مغزی می‌گردد.

و می‌تواند اکتسابی باشد:

- ✓ طولانی ماندن بیمار در بستر یا immobilization
- ✓ انفارکتوس میوکارد (MI)
- ✓ فیبریلاسیون بطنی
- ✓ آسیب بافتی (جراحی، شکستگی و سوختگی)
- ✓ کانسر (سندروم Trousseau (ترومبوفلیت مهاجر))
- ✓ دریچه‌های مصنوعی قلب
- ✓ لخته داخل عروقی منتشر (در کانسر و عفونت‌ها)

خونریزی: خروج خون از عروق شامل پتشی، پورپورا، اکیموز و هماتوم

ترومبوز: لخته شدن خون در مسیر آن به دلیل آسیب اندوتلیوم، جریان خون غیر طبیعی و افزایش انعقادپذیری

✓ **سؤال:** کدامیک از جفت فاکتورهای زیر در چسبندگی پلاکت به ماتریکس خارج سلولی نقش دارند (پزشکی شهریور ۹۵)؟

- (۱) فیبرینوژن و ترومبین
- (۲) فیبرینوژن و Gp IIb IIIa
- (۳) فاکتور فون ویلبراند و Gp Ib
- (۴) فاکتور فون ویلبراند و ترومبومودولین

پاسخ: گزینه ۳

✓ **سؤال:** مهم‌ترین جزء در افتراق توپی هموستاتیک ثانویه از اولیه، کدامیک از موارد زیر است (پزشکی شهریور ۹۱)؟

- (۱) اتصال پلاکت‌ها به اندوتلیوم رگ
- (۲) تجمع قابل ملاحظه پلاکتی
- (۳) تشکیل فیبرین
- (۴) وجود سلول‌های التهابی در لخته

پاسخ: گزینه ۳

✓ **سؤال:** کدامیک از موارد زیر که توسط سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود، بعد از تشکیل لخته به عنوان عامل ضد ترومبوز عمل می‌کند (پزشکی اسفند ۹۲)؟

- | | |
|------------------|---------------------------------|
| (۱) ترمبومودولین | (۲) پروتئین C |
| (۳) پروتئین S | (۴) فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی |
- پاسخ: گزینه ۴

✓ ترومبوسیتوپنی تحت القای هپارین (HIT) به دلیل تشکیل آنتی‌بادی‌های غیر طبیعی که سبب فعال شدن پلاکت‌ها می‌شود.

هپارین ضد انعقاد است ولی ممکن است بعد از مدتی سبب تحریک تولید نوعی آنتی‌بادی شود که روی سطح پلاکت نشست و سبب فعال شدن آن و ترومبوز می‌شود (یک عارضه در هپارین‌تراپی).

✓ سندروم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید (سندروم لوپوس آنتی‌کواگولانت): یک بیماری خودایمنی که در آن، علیه پروتئین‌های متصل به فسفولیپیدهای آنیونی غشای پلاسما، واکنش ایجاد می‌شود.

جزوه ۹۴: در افراد سیگاری و یا دارای تومور، فاکتورهای انعقادی فعال‌ترند.

✎ **نکته:** سندروم آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید می‌تواند همراه با بیماری‌های خودایمنی (ثانویه) یا بدون آن‌ها (اولیه) باشد. این سندروم با تظاهرات بالینی‌ای همچون ترومبوز راجعه، سقط مکرر و ترومبوسیتوپنی همراه است.

✎ **نکته:** آسیب بافتی سبب افزایش ترومبوپلاستین می‌گردد.

✎ **نکته:** سیستم آنتی‌ترومبوتیک مانع بزرگ شدن بیش از حد ترومبوز می‌شود.

جمع‌بندی:

بیماری‌های همودینامیک: اختلال خون در مسیر آن – شامل:

ادم: افزایش مایع خارج سلولی به علت کاهش فشار انکوتیک یا افزایش فشار هیدرواستاتیک، نارسایی قلبی، بیماری‌های کبدی و التهاب‌های بافتی

پر خونی (هایپرمی): پروسه اکتیو – افزایش ورود خون به شریان‌ها و اتساع آن‌ها مثلاً هنگام ورزش

احتقان: پروسه پسو – کاهش خروج خون از وریدها بر اثر انسداد در ورید یا نارسایی بطن راست

مباحث صفحه ۹ جلسه سیزدهم جزوه ۹۴ و صفحات پس از آن توسط استاد تدریس نشدند. در صورت علاقه به مطالعه، به جزوه ۹۴ مراجعه کنید.

پاتولوژی عمومی



جلسه چهاردهم: اختلال مایعات و جریان خون (۲)

مدرس: دکتر رهبر

نویسندگان: مهدیس آزمایش، سارا عرفانی‌نیا، محمدمهدی پلنگی

ویراستار: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

سرنوشت ترومبوز:

در صورتی که بیمار از اثرات فوری ترومبوز جان سالم به دربرد، لخته‌ها طی روزها یا هفته‌های آینده دستخوش ترکیبی از وقایع زیر خواهند شد (به درجات مختلف):

- گسترش (propagation): ترومبوز می‌تواند بر اثر تجمع بیشتر پلاکت‌ها و رشته‌های فیبرین رشد کرده و در مسیر خون گسترش یابد که ممکن است به انفارکتوس بیانجامد.
- ایجاد آمبولی (embolization): ترومبوز می‌تواند خرد شده، تکه‌های آن با جریان خون حرکت کرده و در نهایت به عروقی با قطر کوچکتر برسد و در آن‌جا سبب انسداد عروقی شود.
- انحلال (dissolution): می‌تواند کاملاً حل شود. در این حالت خطری مریض را تهدید نمی‌کند.

جزوه ۹۴: اگر ترومبوز به تازگی تشکیل شده باشد، فعال شدن فاکتورهای فیبرینولیتیک می‌تواند سبب کوچک شدن سریع و از بین رفتن کامل لخته شود. در فرایند انحلال، فشار وارده بر لخته از جانب جریان خون هم نقش قابل توجهی ایفا می‌کند.

رایبنز: در مورد ترومبوزهای قدیمی‌تر، پلیمریزاسیون گسترده فیبرینی، ترومبوز را نسبت به پروتئولیز ناشی از پلاسمین مقاوم می‌کند. این مقاومت اکتسابی نسبت به تجزیه، اهمیت بالینی دارد؛ به این ترتیب که تجویز داروهای فیبرینولیتیک (نظیر t-PA در ترومبوز حاد کرونری) عمدتاً مؤثر نیست؛ مگر این که طی حداکثر چند ساعت پس از تشکیل ترومبوز استفاده شود.

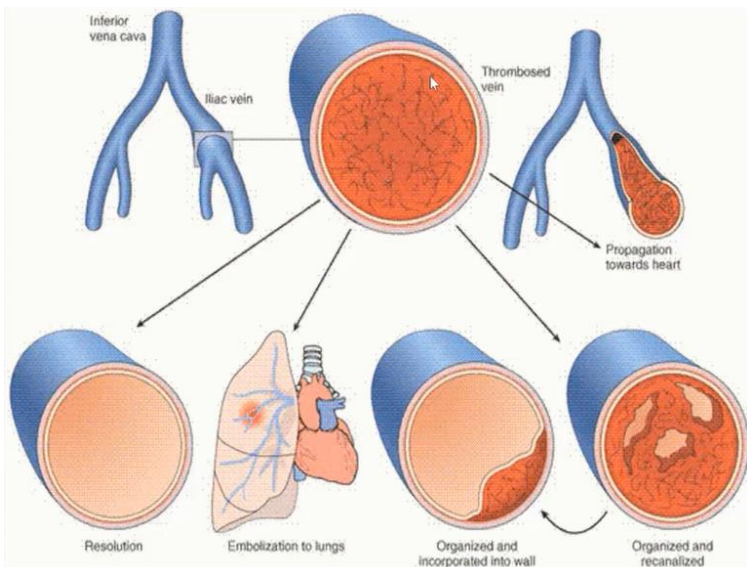
- سازمان‌یابی (organization): در این حالت فیبروبلاست‌ها از دیواره رگ وارد لخته تشکیل شده شده و به تدریج لخته را به بافت تبدیل می‌کنند. در این حالت رگ به طور کامل مسدود می‌شود.

جزوه ۹۴: لخته‌های قدیمی‌تر با رشد سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضله صاف و فیبروبلاست‌ها به داخل لخته‌های غنی از فیبرین، ارگانیزه می‌شوند (فیبروز و سفت شدن لخته توسط فیبروبلاست‌ها). به عبارت دیگر طی عمل ارگانیزیشن، ترومبوز به جداره رگ چسبیده و لایه‌ای از جنس سلول‌های اندوتلیال، عضله صاف و بافت پیوندی روی آن تشکیل می‌گردد. خونرسانی به این لخته ارگانیزه شده تا مدت‌ها ادامه می‌یابد.

رایبنز: گاهی مرکز یک ترومبوز به جای آن که ارگانیزه شود، دستخوش گوارش آنزیمی می‌گردد که احتمالاً به علت آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزومی از لوکوسیت‌های به‌دام‌افتاده است.

- مجراسازی مجدد (recanalization): به مرور زمان به علت فشار وارده از سمت خون پشت ترومبوز ارگانیزه شده در رگ مسدود شده، recanalization در دل لخته رخ می‌دهد. این کانال‌های ریز (مجرهای مؤئینه) جدید به هم می‌پیوندند و یک پوشش اندوتلیوم هم روی آن‌ها تشکیل می‌شود و بافت، مجدد خون‌رسانی می‌شود. این حالت هم مانند dissolution اتفاق خوبی است اما زمان‌بر است.

جزوه ۹۴: فرایند مجراسازی مجدد کمی زمان‌بر است؛ بنابراین تا زمان کانالیزه شدن لخته، خونرسانی به بافت یا ارگان، موقتاً از طریق عروق دیگر انجام می‌شود. از آنجایی که محتویات حاصل از تجزیه ترومبوزها، محیط کشت مناسبی برای میکروارگانیسم‌ها محسوب می‌شوند، در صورت آلوده شدن لخته (به‌خصوص به عفونت‌های باکتریایی)، عفونت حاصله حتی می‌تواند سبب تضعیف جدار رگ شده و آنژیورسم مایکوتیک ایجاد کند.



در بالا و وسط تصویر بالا، ورید ایلیاک دیده می‌شود که در آن ترومبوز تشکیل شده و کاملاً رگ را مسدود کرده است. در تصویر سمت راست می‌بینید که ترومبوز بزرگ شده و به سمت قلب پیشرفت کرده است (propagation). در پایین سمت چپ، ترومبوز حل شده و از بین رفته است (resolution). تصویر کناری

ترومبوز عروق وریدی (D.V.T):

ترومبوز می‌تواند در وریدهای عمقی پا یعنی در ساق، ران و لگن ایجاد شود. عوامل آن عبارتند از: CHF (مهم‌ترین عامل)، غیر فعال شدن اندام تحتانی ناشی از استراحت‌های طولانی، تروما، جراحی، سوختگی، آسیب عروق، آزاد شدن مواد پیش‌انعقادی از بافت‌ها، کاهش فعالیت tPA (tissue plasminogen activator) (کاهش فیبرینولیز).

این ترومبوز می‌تواند خرد شود، در جریان خون قرار بگیرد، وارد حفره راست قلب و در نهایت شریان‌های ریوی شده و آمبولی ریه را ایجاد کند که مهم‌ترین عارضه ناشی از D.V.T است.

جزوه ۹۴: ترومبوز شریانی: در شرائین مغزی، کرونر و فمورال بیشتر دیده می‌شود. لخته‌های شریانی یا قلبی معمولاً در محل آسیب به اندوتلیوم یا به دلیل جریان گردابی ایجاد می‌شود (چون هرچه شریان بزرگتر باشد، احتمال ایجاد توربولانس در آن بیشتر است؛ مثل شریان فمورال). این لخته‌ها غنی از پلاکت‌اند، رنگ سفید و خاکستری دارند و رنگ تیره به ندرت دیده می‌شود.

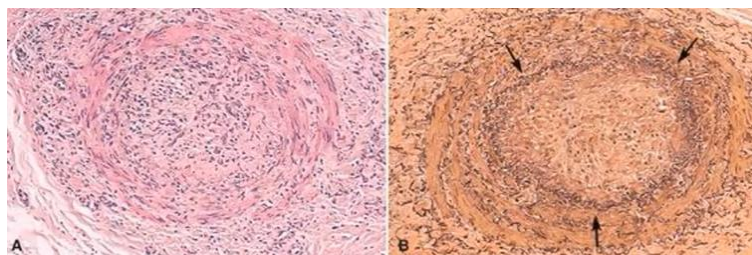
ترومبوز وریدی: به طور معمول در مناطقی که خون استاز دارد رخ می‌دهد؛ مانند وریدهای دارای دریچه‌های لانه کبوتری (وریدهای سطحی یا عمقی اندام تحتانی). در افرادی که دریچه‌های لانه کبوتریشان دچار مشکل است، خون سعی می‌کند در طول ورید حرکت کند اما نمیتواند و دوباره به پایین برمی‌گردد؛ در نتیجه باعث ایجاد توربولانس وریدی می‌گردد و ترومبوز ایجاد می‌شود. این لخته‌ها بر خلاف ترومبوزهای شریانی، تمایل به حرکت در جهت بالا و رو به قلب دارند. وریدهای مستعد ترومبوز شامل وریدهای اطراف تخمدان، رحم، اطراف پروستات و داخل کبدی هستند.

👉 **نکته:** لخته‌های شریانی و قلبی معمولاً در محل آسیب اندوتلیوم یا جریان‌های گردابی ایجاد می‌شوند؛ اما لخته‌های وریدی به طور معمول در مناطقی که خون استاز داده رخ می‌دهند.

رایبنز: به طور تبیین لخته‌های شریانی نسبتاً غنی از پلاکت‌اند؛ زیرا علل زمینه‌ای تشکیل آن‌ها (مثل آسیب اندوتلیوم) منجر به فعالسازی پلاکت‌ها می‌شود. اگرچه لخته‌های شریانی معمولاً روی یک پلاک آترواسکلروزی زخمی سوار می‌شوند، با این حال انواع

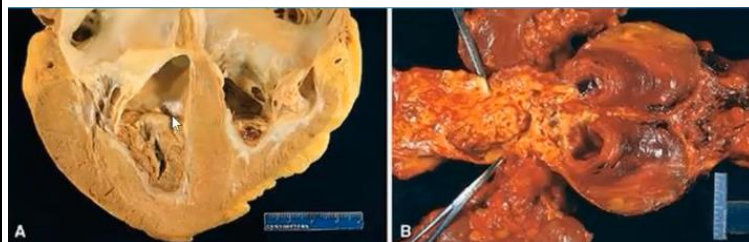
آن آمبولی ریه را نشان می‌دهد که یکی از پیامدهای ترومبوزی است که خرد شود. تصویر سوم سازمان‌یابی (organization) لخته را نشان می‌دهد. در این حالت، فیبروبلاست‌ها از دیواره رگ وارد لخته شده، لخته به بافت تبدیل شده و خون پشت لخته، کانال‌هایی را داخل لخته ایجاد کرده، این کانال‌ها به هم می‌پیوندند و با تشکیل پوشش اندوتلیومی دوباره خونرسانی برقرار می‌شود (recanalization در تصویر پایین، سمت راست) و در این حالت وضعیت بیمار، پایدار است.

ترومبوز انسدادی شریانی را در تصویر زیر می‌بینید. ترومبوز به بافت تبدیل شده (organization) و رگ را مسدود کرده است.



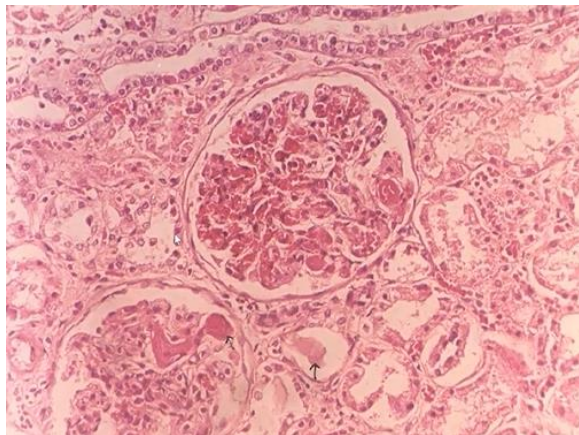
شکل زیر، ترومبوز جداری (mural) را در قلب نشان می‌دهد.

به ترومبوزی که در دیواره حفرات قلب تشکیل می‌شود (به دلیل بافت عضلانی ضخیم)، ترومبوز mural می‌گویند (شکل سمت چپ). این ترومبوز می‌تواند در عروق بزرگ (با عضله زیاد) مثل آئورت هم تشکیل شود (شکل سمت راست).



جزوه ۹۴: لخته‌های جداری (mural) بر اثر انقباض غیرطبیعی میوکارد (آریتمی، کاردیومیوپاتی اتساعی یا انفارکتوس میوکارد) یا آسیب به سطح اندومیوکارد (میوکاردیت یا ترومای کاتتر) ایجاد می‌شوند. همچنین پلاک‌های آترواسکلروزی زخمی و اتساع آنوریسمی سبب ترومبوز آئورتی می‌شوند.

شکل زیر، بافت کلیه را نشان می‌دهد و ترومبوزهای داخل کلافه گlomerولی دیده می‌شود و در بعضی نقاط می‌تواند همراه با خونریزی باشد که بسیار خطرناک است.



آمبولی (Embolism):

آمبولی به معنای بسته شدن رگ به هر علتی (ترومبوز، حباب هوا یا جسم خارجی) است. به دنبال آمبولی، بافتی که بعد از رگ مسدود قرار گرفته، دچار نکروز می‌شود. شایع‌ترین حالت آمبولی (۹۹٪) زمانی است که ترومبوز در رگی تشکیل شده، لخته خرد شده و تکه‌های آن در جریان خون حرکت کرده و رگ‌های کوچکتر را مسدود کنند که به آن ترومبوآمبولی گفته می‌شود (مثل آمبولی ریه). ممکن است systemic emboli رخ دهد که در این حالت یک ترومبوز mural (در قلب) یا آنوریسم آئورتی ایجاد می‌شود که اگر ترومبوز تکه‌تکه شود، در کل شریان‌های کوچک بدن که به بافت‌های حیاتی می‌روند، پخش شده و در آن‌ها گیر می‌کند و آمبولی ایجاد می‌شود. آمبولی می‌تواند در اثر حرکت چربی، هوا و یا مایع آمنیوتیک در جریان خون ایجاد شود.

رایبیز: آمبولی یک توده جامد، مایع یا گاز جدا شده درون رگی است که توسط خون به محلی دور از نقطه تشکیلش حمل می‌شود و معمولاً در آن‌جا، انفارکتوس یا اختلال عملکرد ایجاد می‌کند.

آمبولی ریوی:

آمبولی ریوی، شایع‌ترین نوع ترومبوآمبولی است و معمولاً خاموش (silent) است (۸۰-۶۰٪ موارد). بیشتر در بیمارانی دیده می‌شود که به مدت طولانی بعد از جراحی روی تخت استراحت کرده‌اند. اولین علائم بیمار، درد قفسه سینه و کاهش فشار اکسیژن در میان گازهای خونی بوده و انسداد ناگهانی ۶۰٪ جریان خون بافت ریه،

دیگر آسیب‌های عروقی (واسکولیت، تروما) نیز ممکن است در آن دخیل باشند.

ترومبوز وریدی (فلبوترومبوز) معمولاً به سمت قلب گسترش می‌یابد و قالب درازی در مجرای رگ می‌سازد که مستعد ایجاد آمبولی است. افزایش فعالیت فاکتورهای انعقادی در تشکیل بیشتر ترومبوزهای وریدی دخیل است؛ در حالی که فعال شدن پلاکت نقش ثانویه دارد. علتش هم آن است که این لخته‌ها در داخل خون وریدی، که حرکت آهسته‌ای دارد، تشکیل شده و تمایل دارند که حاوی اریتروسیت‌های بیشتری باشند. بنابراین به آنها لخته‌های قرمز یا ایستایی می‌گویند.

ترومبوز در نوع شریانی خطرناک‌تر است؛ چون شریان، حاوی خون اکسیژن‌دار است و اگر در شریان ترومبوز یا لخته رخ دهد، بافت دچار هایپوکسی می‌شود. حال اگر این شریان تنها شاخه شریانی منشعب برای تغذیه بافت باشد، در صورت بروز لخته بافت دچار انفارکتوس و ایسکمی می‌شود که در نهایت موجب نکروز شدید می‌گردد.

نکته: لخته‌های وریدی عمقی (DVT) در وریدهای بزرگتر اندام تحتانی، در مفصل زانو یا بالاتر از آن (مثلاً وریدهای پوپلیتال، فمورال و ایلیاک اهمیت بیشتری دارند؛ چون ممکن است آمبولی ایجاد کنند).

انعقاد داخل عروقی منتشر (D.I.C.):

Disseminated intravascular coagulation معمولاً در عروق کوچک رخ می‌دهد و شرایطی است که طی آن، لخته‌های کوچک به تمام عروق منتشر می‌شوند. به طور ناگهانی یک ترومبوز منتشر در تمام عروق داریم. در نتیجه، تمام فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها مصرف شده و کاهش پیدا می‌کنند (consumptive coagulopathy) و در جای دیگر (مغز، قلب، ریه و کلیه) به علت کمبود پلاکت و فاکتورهای انعقادی، خونریزی اتفاق می‌افتد.

DIC معمولاً یک عارضه ثانویه است و می‌تواند واکنش انتقال خون، سرطان، لوکمی، التهاب پانکراس (پانکراتیت)، عفونت خون به خصوص در اثر باکتری‌ها و قارچ‌ها، بیماری‌های کبدی و عوارض بارداری اتفاق بیفتد.

آمبولی سیستمیک:

گفتیم اگر یک ترومبوز mural (در قلب چپ) یا آنوریسم آئورتی ترومبوز تکه‌تکه شده، در کل شریان‌های کوچک بدن که به بافت‌های حیاتی می‌روند، پخش شده و در آن‌ها گیر کند، آمبولی سیستمیک ایجاد می‌شود.

بیشتر آمبولی‌های سیستمیک (۸۰٪) از ترومبوزهای جداری داخل قلبی (mural) منشأ می‌گیرند و ۲۰٪ از ترومبوزهای آئورتیک.

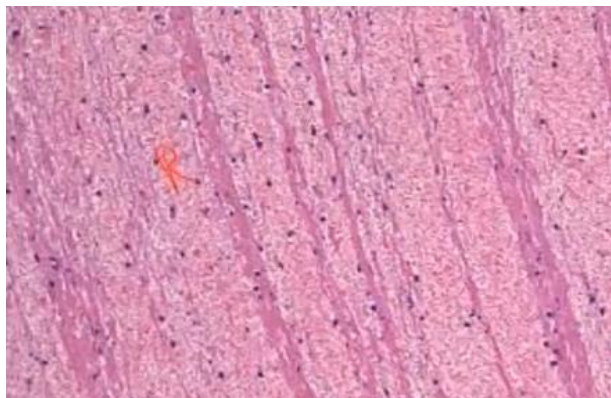
جزوه ۹۴: ترومبوآمبولی سیستمیک: آمبولی‌های متحرک در جریان خون شریانی هستند. منشأ این نوع آمبولی معمولاً به قلب چپ بازمی‌گردد.

آمبولی متناقض (paradoxial) به ورود ترومبوز وریدی به جریان خون سیستمیک از طریق شانت راست به چپ اطلاق می‌شود. در کل، به ورود ترومبوز از ورید به شریان یا برعکس، آمبولی متناقض می‌گویند. برای مثال، در صورت نقص در سپتوم بین دو بطن، ترومبوز از حفره راست به چپ قلب منتقل شده و تکه‌های آن وارد عروق ریزتر می‌شود.

رایبِنز: آمبولی زینی در صورت عبور از نقص موجود در جدار بین دو دهلیز یا دو بطن و ورود به گردش خون سیستمیک، آمبولی متناقض (پارادوکس) را تشکیل می‌دهد.

تشخیص لخته پیش یا پس از مرگ در پزشکی قانونی:

آمبولی یا ترومبوزی که در زمان حیات به وجود آمده، معمولاً کاملاً به دیواره رگ چسبیده، شکننده بوده و حاوی خطوط Zahn است. اما ترومبوز بعد از مرگ، حالت ژله‌ای مانند چربی جوجه دارد، چسبندگی به دیواره رگ ندارد و خطوط Zahn هم ندارد.



منجر به کلاپس ریوی و در نتیجه، بیماری قلبی‌ریوی حاد (COR pulmonale) می‌شود (نارسایی حاد بطن راست در اثر فشار خون زیاد ریه) و بیمار تاکی‌پنه شدید همراه با درد قفسه سینه پیدا می‌کند که جزو موارد اورژانس پزشکی محسوب می‌شود زیرا انسداد بیش از ۶۰٪ گردش خون ریوی، باعث مرگ ناگهانی می‌شود.

در تصویر زیر نوع دیگری از آمبولی ریه را می‌بینید که در محل دو شاخه شدن شریان ریوی اصلی ایجاد می‌شود و آمبولی زینی



(saddle embolism) نام دارد. این آمبولی بسیار کشنده است و یک ترومبوآمبولی بسیار خطرناک محسوب می‌شود (مرگ ناگهانی)؛ چون همان‌جا خرد شده و شریان‌های ریزتر بافت ریه را مسدود می‌کند و همان ۶۰٪ انسداد را در عروق ریه ایجاد می‌کند.

جزوه ۹۴: آمبولی ریوی از ترومبوزهای وریدی عمقی (در ۹۵٪ از موارد، از ترومبوزهای سیاهرگ‌های عمقی پا در بالای سطح زانو) منشأ می‌گیرد.

علائم آمبولی ریوی: درد قفسه سینه، انفارکتوس و ایسکمی ریوی، hemoptysis (ترشحات خونی مربوط به شش‌ها و برونش‌ها که از راه دهان خارج می‌شود) و tachypnea (تنفس غیرطبیعی سریع - نفس نفس زدن)

رایبِنز: آمبولی در یک شریان اصلی ریوی، مرگ ناگهانی را در پی دارد. انسداد شرایین ریوی با اندازه متوسط توسط آمبولی، سبب پارگی مویرگ‌های دچار آنوکسی و در نتیجه خونریزی می‌شود اما معمولاً موجب انفارکتوس ریه نمی‌شود؛ چون از طریق سایر عروق سالم، خون‌رسانی به منطقه دچار آمبولی صورت می‌پذیرد (گردش خون دوگانه). آمبولی در آرتریول‌های انتهایی کوچک گردش خون ریوی معمولاً منجر به انفارکتوس می‌شود.

عنوان جسم خارجی عمل می‌کند، می‌تواند هر جایی که قطر آن چربی معادل قطر رگ باشد، انسداد عروق ایجاد کند.

جزوه ۹۴: متریال‌های مغز استخوان معمولاً منجر به آمبولی ریوی می‌شوند. آسیب ناشی از له‌شدگی بافت نرم یا پاره شدن عروق سینوزوئیدی مغز استخوان (مثلاً در شکستگی استخوان‌های بلند) باعث رها شدن گویچه‌های میکروسکوپی چربی به داخل جریان خون و در ادامه، ایجاد آمبولی چربی می‌شود. این ذرات چربی وارد جریان خون شریانی شده و در ادامه با ورود به مغز باعث ایجاد پتشی می‌شوند و سپس موجبات انفارکتوس مغز و بروز علائم نوروژنیک بعد از انفارکتوس را فراهم می‌آورند. آمبولی‌های ریز چربی هم به صورت مستقیم و هم به صورت غیر مستقیم (با آغاز تجمع پلاکتی)، باعث انسداد عروق کوچک ریوی و مغزی می‌شوند. این اتفاقات با آزاد شدن اسیدهای چرب که موجب آزار توکسیک و موضعی اندوتلیوم می‌شود، تشدید می‌گردد.

رایبیز: آمبولی‌های چربی و مغز استخوان در تقریباً ۹۰٪ از افراد دچار آسیب استخوانی شدید، رخ می‌دهند اما کمتر از ۱۰٪ این افراد، تظاهرات بالینی مربوط را بروز می‌دهند. این تظاهرات بالینی شامل نارسایی ریوی، علائم عصبی، آنمی، ترومبوسیتوپنی و بثورات منتشر به شکل پتشی است. این سندروم در ۱۰٪ موارد کشنده است. چربی با رنگ‌آمیزی oil red به رنگ قرمز درمی‌آید.

☒ **سؤال:** کدام یک از عبارات‌های زیر در مورد آمبولی چربی است صحیح است (پزشکی شهریور ۸۷)؟

(۱) در ۹۰ درصد افراد به دنبال آسیب‌های شدید استخوانی دیده می‌شود.

(۲) بیش از ۸۰٪ درصد موارد آن علامت کلینیکی دارند.

(۳) در بیش از نیمی از موارد کشنده است.

(۴) علائم بیماری در ۱۲ ساعت اول پس از آسیب ایجاد می‌شود.

پاسخ: گزینه ۱

آمبولی هوا:

این آمبولی در کسانی که در آب شیرجه می‌زنند یا غواصی می‌کنند ایجاد می‌شود که به آن بیماری رفع فشار یا کایسون (caisson) یا بیماری غواصان (scuba) یا bends می‌گویند. این افراد هوا را با فشار بالا استنشاق می‌کنند که سبب افزایش مقدار گاز (به ویژه

خطوط Zahn مشخصه ترومبوزی است که قبل از مرگ در قلب و آئورت ایجاد می‌شود. همانطور که در شکل زیر دیده می‌شود، این خطوط حاوی لایه‌های کمرنگ و پررنگ است. لایه کمرنگ نشان‌دهنده رسوب پلاکت و فیبرین بوده و لایه پررنگ، مربوط به رسوب گلبول‌های قرمز است.

جزوه ۹۴: این ویژگی مخصوص ترومبوز شریانی است. در ترومبوز وریدی، خطوط Zahn کمتری می‌بینیم. ترومبوز وریدی برخلاف ترومبوز شریانی می‌تواند حتی موجب انسداد کامل عروق شود.

☒ **سؤال:** مناطق سفید در خطوط زان در ترومبوز، معرف کدام-یک از موارد زیر است (پزشکی اسفند ۹۳)؟

(۱) پلاکت و RBC

(۲) فیبرین و WBC

(۳) پلاکت و فیبرین

(۴) WBC و RBC

پاسخ: گزینه ۳

☒ **سؤال:** رؤیت کدام‌یک از موارد زیر به نفع ایجاد لخته پس از مرگ است (دندان‌پزشکی اسفند ۹۵)؟

(۱) attachment to vessel wall

(۲) lines of Zahn

(۳) chicken fat

(۴) gray strands of deposited fibrin

پاسخ: گزینه ۳

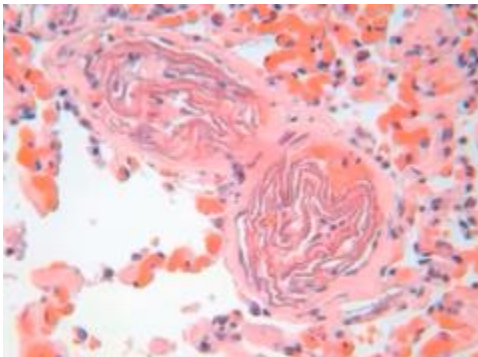
انواع آمبولی:

به جز ترومبوآمبولی، آمبولی می‌تواند توسط مواد جامد، مایع مانند چربی و مایع آمیوتیک و گاز مانند حباب هوا ایجاد شود:

آمبولی چربی:

معمولاً در کسانی که شکستگی استخوان‌های بلند دارند، دیده می‌شود؛ چون حاوی مغز استخوان است و درصد بالایی از مغز استخوان حاوی چربی است. بر اثر شکستگی استخوان، سر عروق پاره شده و یک مقدار از چربی‌ها وارد جریان خون می‌شود و به دلیل این که به

در شکل زیر ملاحظه می‌کنید که موی لانوگوی جنین به همراه کراتین سطح پوست وارد رگی از ریه مادر شده و سبب انسداد و آمبولی ریوی شده است.



جزوه ۹۴: میزان مرگ و میر ناشی از آمبولی آمنیوتیک به ۸۰٪ می‌رسد و شایع‌ترین علت مرگ و میر مادران در کشورهای توسعه‌یافته به شمار می‌رود. حتی مقادیر بسیار اندک (کمتر از ۱/۱ CC) از مایع آمنیوتیک می‌تواند به ایجاد آمبولی در بدن مادر و مرگ وی منجر شود.

رایبیز: شروع آمبولی مایع آمنیوتیک در مادران با تظاهرات بالینی نظیر تنگی نفس شدید و ناگهانی (dyspnea)، سیانوز و شوک ناشی از کاهش فشار خون مشخص می‌شود و به دنبال آن، حرکات تشنجی و کما رخ می‌دهند. در صورتی که بیمار از بحران اولیه جان سالم به در ببرد، نوعی خیز ریوی پدیدار می‌شود، که در نیمی از بیماران با انعقاد درون رگی منتشر (DIC) (ناشی از آزاد شدن مواد ترومبوزای موجود در مایع آمنیوتیک) همراه است.

بررسی‌های بافت‌شناسی در افراد مبتلا به این نوع آمبولی، نشان‌دهنده سلول‌های سنگفرشی جدا شده از پوست جنین، موهای لانوگو (اولین موی ایجاد شده توسط فولیکول‌های موی جنین در ماه پنجم بارداری)، چربی و رنیکس کازئوز و موسین مشتق از مجاری تنفسی یا دستگاه گوارش جنین، در شبکه عروق کوچک ریوی مادر است.

به نظر می‌رسد مرگ و میر و ناتوانی در این نوع آمبولی، کمتر تحت تأثیر انسداد مکانیکی عروق ریوی و بیشتر نتیجه فعالیت بیوشیمیایی سیستم انعقادی و سیستم ایمنی اولیه باشد.

نیتروژن) محلول در خون و بافت‌ها می‌شود. رفع فشار (decompression) به دنبال سریع آمدن فرد به سطح آب، سبب تبدیل فرم محلول گازها به فرم حباب و آمبولی هوا می‌شود. آمبولی نیتروژن در بیماری رفع فشار (کایسون) رخ می‌دهد.



جزوه ۹۴: تشکیل حباب‌های گازی در عضلات اسکلتی و بافت‌های حمایت‌کننده درون و اطراف مفاصل، علت ایجاد وضعیت دردناکی است که دردهای کمرشکن (the bends) نامیده می‌شود.

رایبیز: آمبولی گازی همچنین ممکن است باعث خیز، خونریزی و آمفیزم یا آتلکتازی کانونی در ریه - که منجر به نوعی زجر تنفسی (distress) موسوم به خفقان (chokes) می‌شود - گردد. همچنین حباب‌های گازی در دستگاه عصبی مرکزی می‌توانند باعث اختلالات مغزی و حتی کما شوند.

شکل مزمن‌تری از بیماری رفع فشار، بیماری کایسون است که در آن آمبولی‌های گازی مزمن یا راجعه در استخوان، منجر به کانون‌های متعددی از نکروز ایسکمیک می‌شوند؛ شایع‌ترین محل‌های درگیری عبارتند از: دو سر استخوان فمور، تیبیا، لگن و هومروس

آمبولی آمنیوتیک:

آمبولی amniotic fluid به دنبال زایمان معمولاً طبیعی ایجاد می‌شود و یک وضعیت اورژانسی نادر است. هنگام زایمان، به دلیل آسیب به جفت و پارگی عروق سرویکس و دهانه رحم، ممکن است مقداری از مایع اطراف جنین وارد جریان خون مادر شود، حرکت کرده و وارد بافت ریه شود که منجر به DIC (لخته داخل عروقی منتشر) و کلاپس و arrest قلبی-تنفسی (قلب و ریه) می‌شود.

انفارکتوس (Infarction):

انفارکتوس بافتی زیرگروه بیماری‌های همودینامیک است.

تعریف انفارکتوس: انسداد جریان خون یک ارگان یا یک ناحیه از بافت (ایسکمی) که معمولاً در نتیجه یک ترومبوز یا آمبولی شریانی ایجاد شده و به دلیل هایپوکسی، منجر به مرگ (نکروز) موضعی بافت می‌شود.

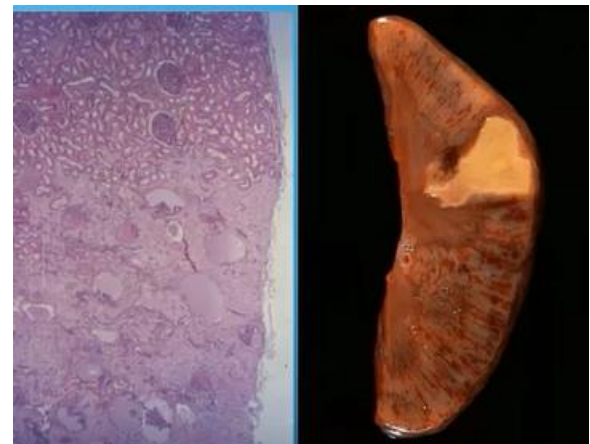
انفارکتوس از نظر هیستولوژی و پاتولوژی می‌تواند دو طرح قرمز یا سفید داشته باشد.

انفارکتوس آنمیک یا سفید:

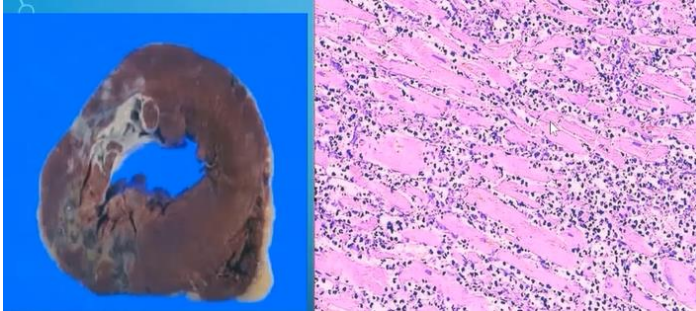
در این انفارکتوس، بافت رنگ‌پریده (pale) است و توسط انسدادهای شریانی رخ می‌دهد. معمولاً در ارگان‌های توپر (solid) مثل قلب، کلیه، طحال و کبد ایجاد می‌شود.

به دلیل این‌که بعد از انسداد رگ و ایجاد انفارکتوس در آن بافت خونریزی نداریم و RBC وارد بافت نمی‌شود، بافت pale و سفید باقی می‌ماند.

در تصویر زیر طحال را می‌بینید که در ناحیه روشن، انفارکتوس رخ داده است. همیشه انفارکتوس‌ها (مخصوصاً نوع سفید) در ارگان‌های توپر، مثلی و دو بُعدی یا گوه‌ای شکل و سه بُعدی دیده می‌شوند. رأس رگ مسدود شده همیشه در سر گوه است و قاعده‌اش محیط اطراف رگ است. در شکل سمت چپ که بافت کلیه را نشان می‌دهد، می‌بینید که ناحیه بالا سالم است و ناحیه پایین به دلیل انسداد شریانی کاملاً نکروز شده است و چون RBC وارد نمی‌شود به صورت pale مانده است.

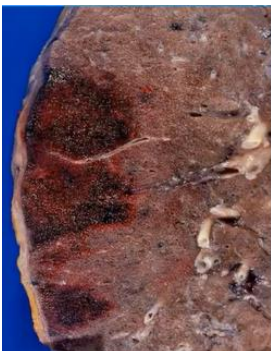


در شکل زیر، انفارکتوس سفید را در عضله قلب می‌بینید. بافت نکروز شده و به تدریج به عنوان جسم خارجی شناسایی می‌شود، سیستم ایمنی بدن فعال می‌شود و سلول‌های التهابی می‌آیند تا بافت نکروز شده را از این مکان بردارند.



انفارکتوس قرمز یا هموراژیک:

این نوع انفارکتوس در اثر انسداد وریدها رخ می‌دهد. در اثر ورود سلول‌های خونی به بافت و خونریزی، بافت انفارکتوس نمای گوه‌ای نداشته و pale نیست. البته انفارکتوس قرمز می‌تواند در اثر انسداد شریان ارگانی با خون‌رسانی دوگانه (collateral) هم ایجاد شود زیرا در صورت بسته شدن یک شریان، خونریزی از شریان دیگر رخ می‌دهد.



این نوع انفارکتوس در مغز، ریه (شایع‌ترین) و لوله گوارش و کبد دیده می‌شود که بافت سست یا خون‌رسانی دوگانه دارند. بافتی با ساختار سست، اجازه می‌دهد گلبول‌های قرمز خون از عروق آسیب‌دیده به داخل بافت نکروتیک آزاد شوند.

انفارکتوس هموراژیک به دلیل پیچش بیضه (testicular torsion) نیز رخ دهد (چرخش بیضه حول محور خود و در نتیجه، انسداد عروق بیضه و نرسیدن خون به آن). بافت بیضه هم دو مسیر خون‌رسانی دارد.

رایبنز: انفارکت‌هایی که به دنبال انسداد وریدها یا در بافت‌های اسفنجی روی می‌دهند، به طور معمول خونریزی‌دهنده (قرمز رنگ) هستند؛ اما آن‌هایی که در اثر انسداد شریانی در بافت‌های متراکم رخ می‌دهند، رنگ‌پریده (سفیدرنگ) هستند.

انفارکت‌های قرمز در این موارد رخ می‌دهند: همراه با انسدادهای وریدی (مانند پیچ‌خوردگی یا تورشن ورید تخمدانی)، در بافت‌های

شوگ کاردیوژنیک:

شایع‌ترین علت آن، انفارکتوس میوکارد (MI) است. علل دیگر عبارتند از پارگی بطن‌ها، آریتمی، تامپوناد قلبی و آمبولی ریوی (نارسایی حاد قلب راست یا cor pulmonale)

همه این حالت‌ها می‌تواند قلب را نارسا کنند، در نتیجه پرفیوژن بافت‌ها مختل شده و فرد به سمت شوک می‌رود.

جزوه ۹۴: شوک کاردیوژنیک ناشی از کاهش برون‌ده قلبی در نتیجه نارسایی میوکارد است.

رایینز: این نارسایی ممکن است از طریق آسیب میوکارد (انفارکتوس)، آریتمی‌های بطنی، فشار برون‌زاد (مثلاً در تامپوناد قلبی که بر اثر افزایش مایع بین دو لایه پریکارد به وجود می‌آید) و انسداد مجرای خروجی قلب (مثلاً آمبولی ریوی) ایجاد شود.

شوگ هایپوولمیک:

می‌تواند به دلایل مختلفی رخ بدهد مانند خونریزی‌های وسیع، استفراغ‌های طولانی، اسهال‌های طولانی، سوختگی و گرم‌زدگی. همه این‌ها منجر به خارج شدن مایع زیادی از عروق شده و در نتیجه فرد مبتلا به هایپو‌پرفیوژن اندام‌های حیاتی می‌شود.

شوگ سپتیک:

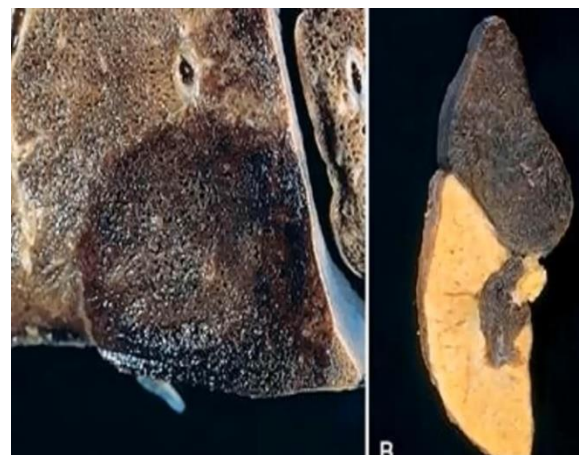
عفونت‌های باکتریایی می‌توانند به واسطه اندوتوکسین‌هایی که ترشح می‌کنند باعث شوک سپتیک شوند (مثل لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS) که معمولاً از جدار باکتری‌های گرم‌منفی حاصل می‌شود یا اندوتوکسین‌هایی که باکتری‌های گرم‌مثبت آزاد می‌کنند). همچنین عوامل قارچی هم می‌توانند شوک سپتیک بدهند.

همه این‌ها خصوصاً استافیلوکوک‌ها، سوپرا‌نتی‌ژن تولید می‌کنند که سبب القای آبشار سایتوکاین‌های التهاب سیستمیک می‌شوند که بیمار را در نهایت به سمت شوک می‌برد. سر دسته این سوپرا‌نتی‌ژن‌ها از استافیلوکوک‌ها ترشح می‌شود.

در شوک سپتیک، اتساع عروق محیطی رخ می‌دهد، خون داخل این عروق pooling پیدا کرده، جمع شده و در نتیجه حجم خون به طور نسبی کم دیده می‌شود و خون کم‌تری به قلب برای پمپاژ می‌رسد. توربولانسی که pooling خون ایجاد می‌کند، سبب فعال-سازی اندوتلیوم شده، پلاکت‌ها جمع شده و منجر به یک DIC

شل (مثل ریه) که اجازه تجمع خون در محل انفارکت را می‌دهند، در بافت‌هایی که گردش خون دوگانه دارند مثل ریه و روده کوچک، در بافت‌هایی که قبلاً به دلیل کندی خروج خون وریدی، دچار احتقان بوده‌اند و نیز هنگامی که پس از انفارکتوس مجدداً جریان خون برقرار می‌شود (مثلاً پس از آنژیوپلاستی یک انسداد شریانی).

انفارکتوس قرمز در بافت ریه (سمت چپ) و انفارکتوس سفید در بافت طحال (سمت راست) را مشاهده می‌کنید:



شوگ:

یک عارضه تهدیدکننده زندگی که اگر سریعاً کنترل نشود، به دلیل cardiovascular collapse بسیار خطرناک است و جزو اورژانس‌های پزشکی محسوب می‌شود. عامل اصلی شوک، هایپو‌فیوژن یا قطع جریان خون بافت‌های حیاتی بدن (مغز، قلب، کلیه و کبد) و در نتیجه نکروز حاصل از هایپوکسی سلول است. پس نباید بگذاریم شوک به مرحله نکروز برسد، زیرا آسیبی غیر قابل برگشت است. انواع شوک:

- شوک کاردیوژنیک (در اثر نارسایی قلبی)
- شوک هایپوولمیک (در اثر خون‌ریزی)
- شوک سپتیک (در اثر اندوتوکسین باکتری‌ها)
- شوک نوروژنیک (در اثر از بین رفتن تونوسیت‌ها عروق و اتساع آن‌ها و بنابراین، کاهش حجم نسبی خون)
- شوک آنافیلاکتیک (در اثر اتساع عروق سیستمیک با واسطه IgE و افزایش نفوذپذیری عروق)

مرحله، ابتدای نارسایی ارگان‌هاست ولی همان‌طور که گفتیم، با مایع‌درمانی (جبران مایعات از دست‌رفته) بیمار از شوک خارج شده و بهبود پیدا می‌کند. در این مرحله هایپوپرفیوژن ادامه دارد ولی هنوز ارگان‌های حیاتی هنوز به طور کامل درگیر آن نشده‌اند؛ به طوری که کلیه اولیگوریک می‌شود تا مایع کمتری دفع بکند ولی اسیدوز متابولیک برای ارگان‌های مختلف ایجاد می‌شود.

جزوه ۹۴: در این مرحله مکانیسم‌های جبرانی شوک زودرس شکست می‌خورند و بدن نمی‌تواند به تنهایی مشکل هایپوپرفیوژن را رفع کند. در این جا به درمان حمایتی ما نیاز است. استفاده از مواردی نظیر دوپامین (برای انقباض عضلات عروق و افزایش برون-ده قلب)، مانیتول (نوعی قند الکلی که فشار اسموتیک پلاسما را افزایش می‌دهد و در نتیجه مایعات تجمع‌یافته در بافت‌های مختلف را به جریان خون بازمی‌گرداند) و سرم در این مرحله مثر ثمرند.

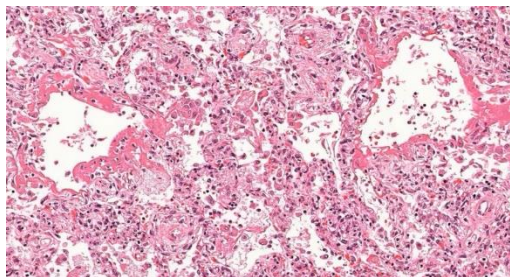
(۳) مرحله برگشت‌ناپذیر:

در این مرحله ارگان‌های حیاتی آن‌قدر هایپوکسی شده‌اند که به سمت نکروز می‌روند. این مرحله غیرقابل جبران است. حتی اگر تمام نقص‌های همودینامیک هم اصلاح شوند، بقای بیمار ممکن نیست.

پاتولوژی شوک:

نارسایی چندین ارگان به دنبال شوک ایجاد می‌شود. نکروز توبولار حاد (ATN) در کلیه ایجاد می‌شود. در ریه، DAD (آسیب منتشره آلوئولی یا diffuse alveolar damage) بیمار را به دلیل هایپوپرفیوژن، دچار زجر تنفسی می‌کند. خونریزی مخاط دستگاه گوارش متعاقب DIC رخ می‌دهد. نکروز کبد به دنبال هایپوپرفیوژن ایجاد می‌شود. ترومبوز منتشر داخل عروقی (DIC) بافت‌ها را به سمت نکروز کامل می‌برد که برگشت‌ناپذیر است.

بافت ریه در بیمار مبتلا به سندروم زجر تنفسی بالغین (ARDS) ناشی از DAD:



(ترومبوز منتشر داخل عروقی) می‌شوند که بیمار را به سمت شوک می‌برد.

رایبنز: شایع‌ترین علت ایجادکننده شوک سپتیک، باکتری‌های گرم‌مثبت هستند و در مرتبه بعدی باکتری‌های گرم منفی و قارچ‌ها قرار دارند.

شوک نورولوژیک:

جزوه ۹۴: این نوع شوک در اثر اختلال در سیستم عصبی اتونوم (سمپاتیک و پاراسمپاتیک) به دنبال بعضی وقایع نظیر بیهوشی و قطع طناب نخاعی رخ می‌دهد و با از بین رفتن تونوسسته عروق در نهایت باعث به شوک رفتن بیمار می‌شود.

شوک آنافیلاکتیک:

در اثر واکنش‌های حساسیت، به واسطه IgE ایجاد می‌شود که در آن، اتساع شدید و سیستمیک عروق و افزایش نفوذپذیری عروق، سبب خروج خون و کاهش حجم آن در عروق و در نتیجه، هایپوپرفیوژن اندام‌های حیاتی بدن می‌شود.

مراحل بالینی شوک:

(۱) مرحله non-progressive

(early or compensated shock)

مکانیسم‌های جبرانی بدن سعی می‌کنند سبب خون‌رسانی بیشتر به بافت‌های حیاتی شوند. این کار با کاهش خون‌رسانی به بافت‌های کم‌اهمیت انجام می‌شود. به طور مثال کاتکول‌آمین‌ها با انقباض عروق، حجم خون ارگان‌های حیاتی را افزایش می‌دهند.

مثال‌های دیگر از مکانیسم‌های جبرانی: رفلکس بارورسپتور، هورمون آنتی‌دیورتیک، فعال‌سازی سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون، تحریک سمپاتیک

(۲) مرحله progressive

(Decompensated but reversible shock)

در این مرحله مکانیسم جبرانی وجود ندارد اما درمان بیمار با مایع-درمانی ممکن است (برگشت‌پذیر) اما بیمار در این فاز، دچار اولیگوری (کاهش برون‌ده ادرار) و اسیدوز متابولیک می‌شود. این

❑ سؤال: نوع انفارکتوس ایجادشده در کدامیک از موارد زیر درست بیان نشده است (پزشکی شهریور ۸۹)؟

- (۱) تورسیون تخمدان: انفارکتوس آنمیک
- (۲) آمبولی شریان روده باریک: انفارکتوس هموراژیک
- (۳) آمبولی شریان کلیه: انفارکتوس سفید
- (۴) آنژیوپلاستی کرونر ترومبوزه: انفارکتوس قرمز

پاسخ: گزینه ۱

❑ سؤال: در کدامیک از موارد زیر احتمال ایجاد سندروم DIC بیشتر است (دندان پزشکی شهریور ۸۹)؟

- (۱) آمبولی ریوی
- (۲) آمبولی مایع آمنیوتیک
- (۳) آمبولی هوا
- (۴) آمبولی چربی

پاسخ: گزینه ۲

❑ سؤال: مرد ۸۷ ساله‌ای پس از مدت‌ها محدود بودن در بستر به طور ناگهانی دچار درد قفسه صدری و هموپتزی گردیده و فوت می‌نماید. در اتوپسی کانون نکروزه پر خون مخروطی‌شکل در قسمت محیطی ریه راست وی دیده می‌شود. عامل ایجادکننده این ضایعه به احتمال بیشتر از کدامیک از بخش‌های زیر منشأ گرفته است (پزشکی شهریور ۹۰)؟

- (۱) ورید کبدی
- (۲) وریدهای عمقی اندام تحتانی
- (۳) وریدهای بزرگ لگنی
- (۴) ورید پورت

پاسخ: گزینه ۲

❑ سؤال: شایع‌ترین محل لانه‌گزینی آمبولی سرخرگی که از ترومبوزهای قلبی جدا شده، کجاست (دندان پزشکی اسفند ۹۰)؟

- (۱) Renal artery
- (۲) Femoral artery
- (۳) Pulmonary artery
- (۴) Carotid artery

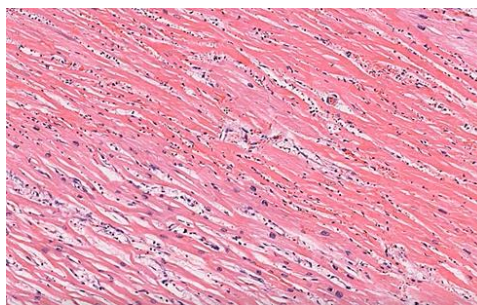
پاسخ: گزینه ۲

❑ سؤال: شایع‌ترین علت زمینه‌ای انفارکتوس کدامیک از موارد زیر است (پزشکی شهریور ۹۲)؟

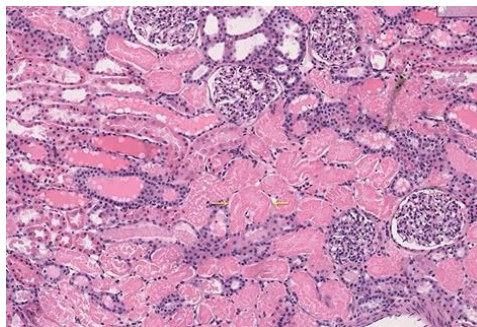
- (۱) ترومبوز شریانی
- (۲) اسپاسم عروقی موضعی
- (۳) پیچ‌خوردگی عروق
- (۴) فشار خارجی به رگ

پاسخ: گزینه ۱

بافت قلب کاملاً نکروز شده با هسته‌های قطعه‌قطعه‌شده:

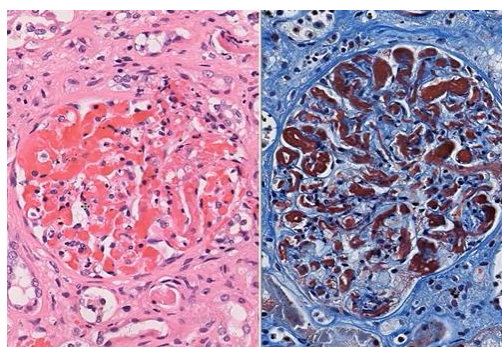


Acute tubular necrosis (ATN) بر اثر نکروز انعقادی در کلیه و مشاهده شبیح هسته‌ها و سایه سیتوپلاسم:



نکروز میعانی را فقط در بافت مغز داریم و انفارکتوس مغز با نکروز میعانی همراه است و در سایر بافت‌ها، نکروز انعقادی شایع‌تر است.

DIC در مرحله آخر شوک (برگشت‌ناپذیر) در بافت کلیه، در سمت چپ، در داخل گلومرول‌های کلیه، ترومبوزهای مکرر دیده می‌شود:



این مباحث از جزوه ۹۴ تدریس نشدند: قرارگیری ترومبوز نسبت به جریان خون و علل تشکیل ترومبوز (ص ۳ و ۴)، اهمیت لخته و مکان‌های ترومبوز (ص ۶)، انواع آمبولی (ص ۶) و انواع تروآمبولی (ص ۷) توسط استاد تدریس نشدند. در صورت علاقه به مطالعه، به صفحات مذکور جلسه چهاردهم جزوه ۹۴ مراجعه کنید.

✓ سؤال: مهم‌ترین عامل در پاتوژنز ترومبوز کدامیک از موارد زیر است و در شکل‌گیری چه نوع ترومبوزی سهم محتمل‌تری دارد (پزشکی اسفند ۹۲)؟

- (۱) استاز- ترومبوس‌های قلبی شریانی
- (۲) جریان خون گردابی- ترومبوس‌های وریدی
- (۳) افزایش وضعیت انعقادپذیری- ترومبوس‌های وریدی
- (۴) آسیب اندوتلیوم- ترومبوسهای قلبی و شریانی

پاسخ: گزینه ۴

✓ سؤال: در جریان از بین رفتن ترومبوز عروقی، کدامیک از فرآیندهای زیر در مرحله ارگانیزاسیون و رکانالیزاسیون دیده می‌شود (پزشکی شهریور ۹۵)؟

- (۱) جذب و تجمع پلاکت
- (۲) فیبرینولیز و حرکت ترومبوز
- (۳) آماس و فیبروز
- (۴) جذب و تجمع فیبرین

پاسخ: گزینه ۳

پاتولوژی عمومی



جلسه پانزدهم: نئوپلازی (۱)

مدرس: دکتر پناهی

نویسنده: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

نئوپلازی یا نئوپلاسم چیست؟

نئوپلاسم یعنی رشد جدید و معمولاً آن را هم معنی تومور در نظر می گیرند. البته تومور به معنی تورم، در گذشته، به عنوان یک علامت التهاب و عفونت در نظر گرفته می شد اما بعدها تومور را به عنوان یک توده تازه به وجود آمده نئوپلاستیک به کار بردند و تومور و نئوپلاسم هم معنی شدند.

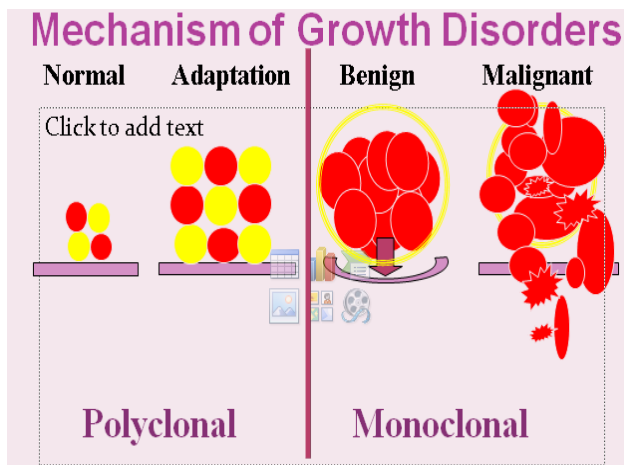
انکولوژی، علم مطالعه تومورها است (ریشه یونانی *oncos* در *oncology*، به معنی تومور است).

در سال ۱۹۵۲، آقای ویلیس، نئوپلاسم را به صورت یک توده غیرعادی از بافت بدن تعریف کرد که رشد آن، ناهماهنگ و بیشتر از بافت طبیعی است و حتی پس از فقدان محرک، این رشد بیش از اندازه ادامه پیدا می کند و در واقع، رشد خودسرانه و اتونوم دارد.

دو مشخصه اصلی نئوپلاسم ها:

- (۱) رشد ناهماهنگ (خودسرانه)
- (۲) نقص های ژنتیک کلونال - یعنی از تغییرات ژنتیکی یک سلول آغاز شده و در نهایت، نئوپلاسم به صورت کلونال، جمعی از سلول ها را درگیر می کند.

در تصویر زیر، کلونال بودن نئوپلازی را مشاهده می کنید. در شکل چپ، می بینید که تغییرات بافت نرمال متعاقب تطابق (هایپر تروفی، هایپرپلازی، متاپلازی و غیره)، پدیده های پلی کلونال هستند یعنی سلول های مختلف از کلون های مختلف، دستخوش تغییر می شوند اما در شکل راست می بینید که تغییرات در نئوپلاسم (تومور خوش-خیم یا بدخیم)، به صورت تغییرات ژنتیک کلونال رخ می دهند یعنی از یک جد (*single cell*) و کلون مشترک آغاز شده اند.



اختلالات رشد:

- (۱) اختلالات غیر نئوپلاستیک (ثانویه) - قابل کنترل و برگشت پذیر (مانند هایپر تروفی، هایپرپلازی، متاپلازی و دیسپلازی)
- (۲) اختلالات نئوپلاستیک یا تومور (اولیه) - غیر قابل کنترل و برگشت ناپذیر - شامل دو نوع تومور: تومور خوش خیم (*benign*): موضعی و غیرتهاجمی
تومور بدخیم (*malignant*): قابل گسترش (احتمال متاستاز) و تهاجمی

مشخصات کلی نئوپلاسم ها:

- تکثیر بیش از حد و تنظیم نشده - مستقل از محرک تنظیم رشد فیزیولوژیک
- به نظر می رسد که نئوپلاسم ها مانند انگل رفتار می کنند؛ یعنی با سلول ها و بافت های طبیعی بر سر نیازهای متابولیک شان رقابت می کنند.
- سلول های نئوپلاستیک، "تغییر یافته" هستند زیرا بی-توجه به اثرات تنظیمی کنترل کننده رشد طبیعی سلول ها، به تکثیر ادامه می دهند.
- نئوپلاسم ها اتونوم (خودمختار) و خودسرانه رفتار می کنند و افزایش پایدار کمتر یا بیشتری در اندازه، فارغ از محیط اطراف شان و وضعیت تغذیه ای میزبان دارند.

مقایسه نئوپلازی خوش خیم و بدخیم:

تومور خوش خیم (*benign*)، به صورت موضعی (*localized*) باقی می ماند، به نقاط دیگر گسترش پیدا نمی کند، با جراحی لوکال بیرون آورده شده و بیمار معمولاً بهبود می یابد. مشخصات میکروسکوپی و ماکروسکوپی این تومورها، نسبتاً بی خطر است.

تومور بدخیم (*malignant*) می تواند به بافت های مجاور تهاجم کرده، ساختارهای مجاور خود را تخریب کرده، به نواحی دورتر گسترش یابد (متاستاز) و موجب مرگ بیمار شود. به این نوع تومورها، سرطان (کانسر) اطلاق می شود. *cancer* در لاتین به معنی خرچنگ (*crab*) است.

✓ نامگذاری تومور بدخیم سلول‌های مزانشیمال: بافت منشأ تومور
sarcoma +

مثال: فیبروسارکوما ← تومور بدخیم بافت فیبروزی
کندروسارکوما ← تومور بدخیم غضروف
استئوسارکوما ← تومور بدخیم استخوان
لیپوسارکوما ← تومور بدخیم بافت چربی
آنژیوسارکوما ← تومور بدخیم عروق خونی

✎ نکته: سلول‌های مزانشیال، بافت‌های نرم بدن را تشکیل می‌دهند. مثل رگ، عصب، عضله، بافت چربی، استخوان، غضروف و بافت همبند که همگی بافت نرم یا مزانشیم خوانده می‌شوند.

جزوه ۹۴: تومورها ممکن است از هر یک از سه لایه جنینی ایجاد شوند.

نئوپلاسم‌های اپی‌تلیال خوش‌خیم:

برای نامگذاری تومورهای خوش‌خیم اپی‌تلیال، پسوند oma را به کار می‌بریم اما بیشتر از "شکل تومور (الگوی ماکروسکوپی)" استفاده می‌کنیم.

آدنوما: نئوپلاسم خوش‌خیم برخاسته از اپی‌تلیوم غدد

جزوه ۹۴: آدنوما نام تومور خوش‌خیمی است که در بسیاری نقاط بدن تشکیل می‌شود؛ فقط کافی است تومور خوش‌خیمی داشته باشیم که داخلش غده (gland) تشکیل شده باشد.

سیست‌آدنوما (cystadenoma) (کیستیک + غده‌ای): نئوپلاسم اپی‌تلیال خوش‌خیم با حفره کیستیک یا پر شده از مایع

در این نوع تومور، کیست تشکیل شده دارای اپی‌تلیوم غده‌ای است.

پاپیلوما: نئوپلاسم اپی‌تلیال خوش‌خیم ایجادکننده برآمدگی‌های انگشتی شکل یا پاپیلاری (شبیه شقایق دریایی)

✎ نکته: رشد پاپیلاری معمولاً درون یک کیست اتفاق می‌افتد اما نه همیشه (تومورهای مثانه یک مثال متداول‌اند).

اجزای تومور:

- پارانشیم: سلول‌های تغییر یافته یا نئوپلاستیک که نام تومور از آن‌ها منشأ گرفته و رفتار بیولوژیک تومور را تعیین می‌کنند.
- استروما دارای منشأ میزبانی، غیر نئوپلاستیک، شامل سلول‌های بافت همبند، عروق خونی و سلول‌های التهابی میزبان، حیاتی برای رشد نئوپلاسم - در واقع، استروما، داربستی برای تشکیل پارانشیم تومور است.

نامگذاری تومورها:

تومورها طبق جزء (سلول) نئوپلاستیک، نامگذاری می‌شوند:

(نوع سلول) + (پسوند بیانگر خوش‌خیم یا بدخیم بودن تومور) + (مکان آغاز تومور)

رایبنا: نامگذاری تومور بر اساس پارانشیم آن که رفتار تومور را تعیین می‌کند و منشأ آن (مزانشیال یا اپی‌تلیال)، تعیین می‌شود.

✓ نامگذاری تومور خوش‌خیم: بافت منشأ تومور + oma

مثال: فیبروما ← تومور خوش‌خیم بافت فیبروزی

کندروما ← تومور خوش‌خیم غضروف

استئوما ← تومور خوش‌خیم استخوان

آدنوما ← تومور خوش‌خیم غده‌ساز در هر جای بدن

پاپیلوما ← تومور خوش‌خیم اپی‌تلیوم (زبان، مری، مثانه و غیره)

✓ نامگذاری تومور بدخیم سلول‌های اپی‌تلیال: بافت منشأ تومور
carcinoma +

مثال: hepatocellular carcinoma ← تومور بدخیم کبد

Renal cell carcinoma ← تومور بدخیم اپی‌تلیوم کلیه

adenocarcinoma ← تومور بدخیم غده‌ساز

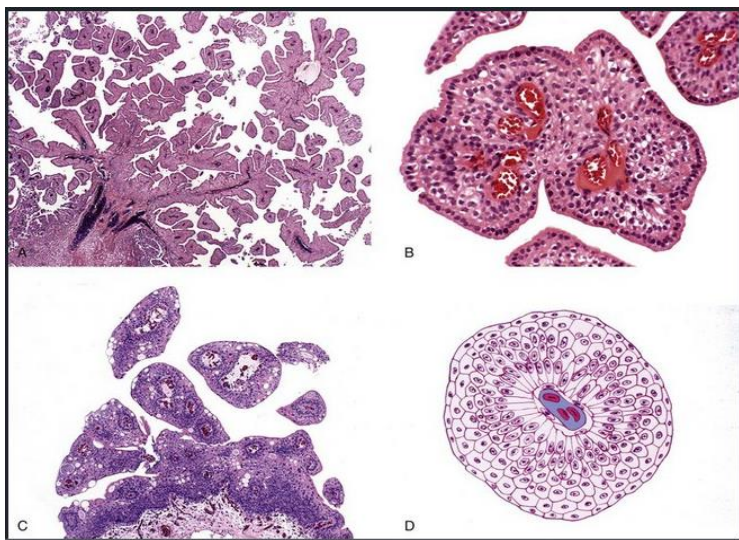
✎ نکته: سلول‌های بافت درگیر آدنوکارسینوما، ظاهر اپی‌تلیوم غده‌ای و سلول‌های بافت درگیر squamous cell carcinoma، ظاهر اپی‌تلیوم سنگفرشی دارند.

جزوه ۹۴: گاهی تومورها تمایز نیافته‌اند. وقتی توموری gland ساخته، یعنی به این سمت تمایز پیدا کرده است. یا در کارسینومای سلول سنگفرشی، سلول‌ها ظاهر سنگفرشی پیدا کرده‌اند؛ یعنی به این سمت متمایز شده‌اند.

در تصویر زیر، برآمدگی‌های پاپیلاری در سطح مخاط (نواحی مختلف مانند زبان، مری، حلق و مثانه) را می‌بینید.



برجستگی‌های پاپیلاری را در تصاویر زیر واضح‌تر می‌بینید. در مقطع عرضی (تصاویر سمت راست) مشاهده می‌کنید که در مرکز این زوائد پاپیلاری، هسته عروقی (vascular core) و در اطراف آن، لایه لایه اپی‌تلیوم قرار گرفته است.

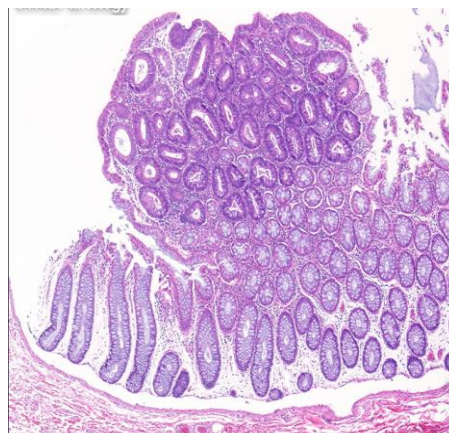


جزوه ۹۴: پاپیلوما برخلاف پولیپ، حاوی هسته عروقی (vascular core) است.

در تصویر زیر، برجستگی‌های متعدد داخل کولون را می‌بینید که مربوط به تومورهای خوش خیم برخاسته از بافت غده‌ای مخاط روده هستند (multiple adenoma in colon).



تصویر زیر، نمای میکروسکوپی یکی از این برجستگی‌ها را نشان می‌دهد. اپی‌تلیوم اطراف، طبیعی است اما برجستگی، اپی‌تلیوم نئوپلاستیک شبیه اپی‌تلیوم کولون اما شلوع‌تر و نامنظم‌تر دارد.



سیست‌آدنومای تخمدان را در تصویر زیر می‌بینید. این تومورهای سیستیک معمولاً در تخمدان دیده می‌شوند. مخاط (اپی‌تلیوم) این کیست‌ها شبیه بافت glandular است.



پولیپ: نامی کلی برای برآمدگی‌های مخاطی (رابینز: توده‌ای بر روی سطح مخاطی) که بیشتر در کولون و بینی دیده می‌شود. برآمدگی‌های مخاطی در زیر میکروسکوپ شلوغ‌تر از بخش نرمال بوده و bulk (توده) ایجاد کرده که خوش‌خیمی یا بدخیمی آن معلوم نیست. فاقد vascular core و زوائد پاپیلاری است.

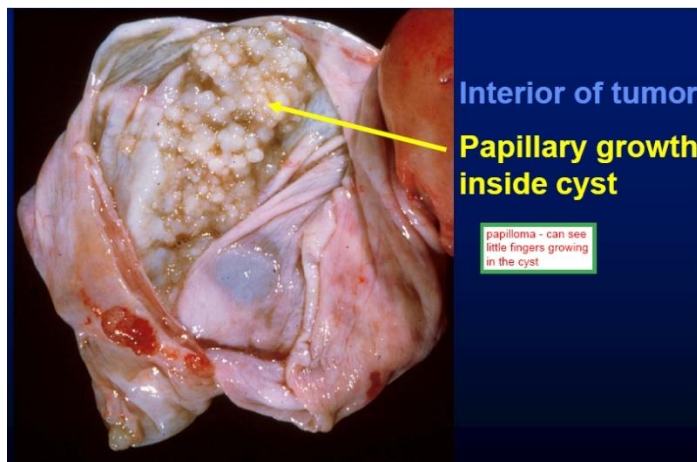
در نامگذاری نئوپلاسم، نام منشأ نئوپلازی را در ادامه می‌آوریم:

مثال تومور خوش‌خیم: لیومیوما (leiomyoma) رحم (تومور خوش‌خیم عضله صاف رحم)، کندرومای فمور، آدنومای کولون، سیست‌آدنومای تخمدان، پاپیلومای حنجره

مثال تومور بدخیم: لیومیوسارکومای رحم، کندروسارکومای فمور، آدنوسارکومای کولون، کارسینومای سلول سنگفرشی حنجره

جدول زیر بسیار مهم است و حتماً از آن در امتحان سؤال مطرح می‌شود.

در تصویر زیر، رشد زوائد انگشتی (پاپیلاری) را درون کیست پاپیلاری می‌بینید.



جزوه ۹۴: Papillary Cystadenoma: گاهی زوائد انگشتی در بعضی بافت‌ها مثل تخمدان، همراه توده‌های کیستی توخالی‌اند. تومورهای اپیتلیال تخمدان، انواع مختلفی دارند که یکی از معروف‌ترین آن‌ها، تومورهای سیستمیک هستند.

Tissue of Origin	Benign	Malignant
Composed of One Parenchymal Cell Type		
Connective tissue and derivatives	Fibroma Lipoma Chondroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Chondrosarcoma Osteogenic sarcoma
Endothelial and related tissues		
Blood vessels	Hemangioma	Angiosarcoma
Lymph vessels	Lymphangioma	Lymphangiosarcoma
Mesothelium		Mesothelioma
Brain coverings	Meningioma	Invasive meningioma
Blood cells and related cells		
Hematopoietic cells		Leukemias
Lymphoid tissue		Lymphomas
Muscle		
Smooth	Leiomyoma	Leiomyosarcoma
Striated	Rhabdomyoma	Rhabdomyosarcoma
Tumors of epithelial origin		
Stratified squamous	Squamous cell papilloma	Squamous cell or epidermoid carcinoma
Basal cells of skin or adnexa		Basal cell carcinoma
Epithelial lining of glands or ducts	Adenoma Papilloma Cystadenoma	Adenocarcinoma Papillary carcinomas Cystadenocarcinoma
Respiratory passages	Bronchial adenoma	Bronchogenic carcinoma
Renal epithelium	Renal tubular adenoma	Renal cell carcinoma
Liver cells	Liver cell adenoma	Hepatocellular carcinoma
Urinary tract epithelium (transitional)	Urothelial papilloma	Urothelial carcinoma
Placental epithelium	Hydatidiform mole	Choriocarcinoma
Testicular epithelium (germ cells)		Seminoma
		Embryonal carcinoma
Tumors of melanocytes	Nevus	Malignant melanoma

جزوه ۹۴: به نوع بدخیم آدنومای پلئومورفیک، کارسینوسارکوم می‌گویند، یعنی یک قسمتی از تومور کارسینومای اسکواموسی و یک قسمت آن هم تومور بدخیم کارسینومی است، مثل فیبروسارکوم یا کندروسارکوم و غیره. این تومورها جاهای خاصی دارند؛ مانند پستان، تخمدان، رحم و مری.

رایبیز: در بعضی موارد غیرمعمول ممکن است سلول توموری دچار تمایز انشعایی شده و به اصطلاح تومورهای مختلط ایجاد کند که بهترین مثال آن تومور مختلط از منشأ غده بزاقی است که این تومورها اجزای اپی‌تلیومی واضحی دارند که در سرتاسر استرومای فیبرومیکسوئید پراکنده شده و گاهی جزایری از غضروف یا استخوان تشکیل می‌دهند. تصور می‌شود تمام این عناصر گوناگون از سلول‌های اپی‌تلیالی یا میوآپی‌تلیالی یا هر دو مشتق می‌شوند و نام ارجح برای این نئوپلاسم‌ها، پلئومورفیک آدنوما است. فیبروآدنوم پستان زن نیز یک تومور مختلط شایع دیگر است. این تومور خوش-خیم شامل ترکیب عناصر مجزای تکثیر شده (آدنوم) در یک بافت فیبروز سست (فیبروم) است. هرچند فقط جزء فیبروز، نئوپلاستیک است.

○ **برخاسته از بیش از یک لایه سلول زایا:** مثال بارز آن، تراتومای بالغ است که از سلول‌های همه‌توان (totipotent) گنادال (تخمدان یا بیضه) یا در rest‌های جنینی منشأ می‌گیرد و هر بافتی که از سه لایه جنینی منشأ می‌گیرد را می‌تواند در خود داشته باشد (مانند استخوان، دندان، مو، پوست، تیروئید، مغز، بافت تنفسی و گوارشی و غیره) که همگی بافت‌های تمایز یافته (mature) درون کیست هستند. اگر بافتی تمایز نیافته در تراتوم وجود داشته باشد، دیگر خوش‌خیم نخواهد بود.

مثال دیگر: کیست درموئید (کیست مویی تخمدان) که یک تومور خوش‌خیم، حاوی مو، خون، چربی، ناخن، استخوان، غضروف یا بافت‌های تیروئیدی است.

جزوه ۹۴: تراتوم، تومور خوش‌خیمی است که به صورت شایع در تخمدان و گاهی در بیضه دیده می‌شود. این تومور به صورت کیستی است و سه لایه جنینی دارد.

رایبیز: تراتوم یک نوع از انواع تومور مختلط است که شامل سلول‌های بالغ یا نابالغ یا بافت‌هایی با منشأ بیش از یک لایه سلول زایا و گاهی از هر سه لایه است.

نکته: گاهی در مورد تومورهای بدخیم، اشتباه در نامگذاری (misnomer) رخ می‌دهد (غلط مصطلح) که در جدول، دورشان خط کشیده شده است. برای مثال، نامی برای تومور خوش‌خیم مزوتلیوم نداریم اما به تومور بدخیم آن، مزوتلیوما می‌گویند (که انتظار داریم پسوند "oma" نشان‌دهنده خوش‌خیمی باشد). به تومور بدخیم سلول‌های خون، لوکمیا (لوسمی) و به تومور بدخیم بافت لنفوئیدی، لنفوما می‌گویند. سمینوما، تومور بدخیم اپی‌تلیوم لوله‌های سمینفروس بیضه (سلول‌های زایا)، هپاتوما، تومور بدخیم سلول‌های کبدی و ملانومای بدخیم (به جای ملانوسارکوما)، تومور بدخیم ملانوسیت‌هاست. این استثنائات را به خاطر بسپارید.

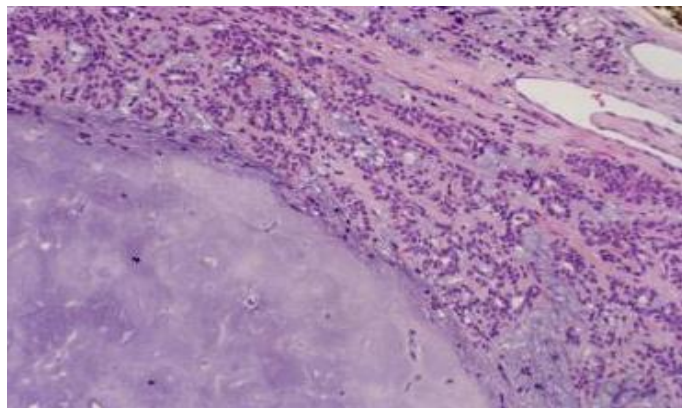
تومورهایی با بیش از یک نوع سلول نئوپلاستیک:

در دو حالت، بیش از یک نوع سلول نئوپلاستیک در یک تومور وجود دارد:

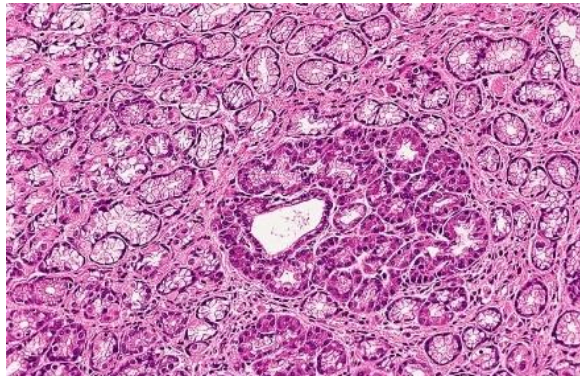
○ **برخاسته از یک لایه سلول زایا:** در این حالت، سلول یک لایه جنینی (اکتودرم، اندودرم یا مزودرم) دچار نئوپلاسم می‌شود و در ادامه، در دو جهت تمایز پیدا می‌کند (تمایز دوگانه). برای مثال، در آدنومای پلئومورفیک (تومور مختلط غده بزاقی)، ابتدا تومور از سلول‌های اپی‌تلیال شروع به رشد می‌کند اما در ادامه، هم تمایز مزانشیمی (مثلاً غضروف خوش‌خیم) و هم تمایز اپی‌تلیالی glandular پیدا می‌کند.

کلمه "پلئومورفیک" به تمایز دوگانه اشاره می‌کند.

در تصویر زیر، آدنومای پلئومورفیک یا تومور mixed غدد پاروتید را مشاهده می‌کنید. در سمت راست و بالا، بافت‌های glandular و در قسمت پایین سمت چپ، بافت غضروفی را می‌بینید. منشأ هر دو، یک لایه واحد است اما تمایز دوگانه پیدا کرده است.



برای مثال، در تصویر زیر، بافت نرمال پانکراس را به صورت نابه‌جا (هتروتوپیک) در توده‌ای درون زیرمخاط معده می‌بینیم. در وسط تصویر، آسینی‌های پانکراس را می‌بینید که نسبت به بافت اطراف آن (بافت معده) صورتی‌تر است.



جزوه ۹۴: هامارتوما و کوریوستوما، نئوپلاسم‌های کاذب هستند.

بعضی از مطالعات ژنتیکی، وجود جابجایی ژنی و در نتیجه نئوپلاستیک بودن توده هامارتوما را نشان می‌دهند.

کوریوستوما، یک توده هتروتوپیک شامل بقایای سلولی در اثر اختلال ژنتیکی است.

یادآوری: هتروتوپي (دگرجایی): یک بافت مشخص در محل غیر فیزیولوژیک حضور دارد و با بافت اصلی در محل درست و اصلی آناتومیک همکاری می‌کند.

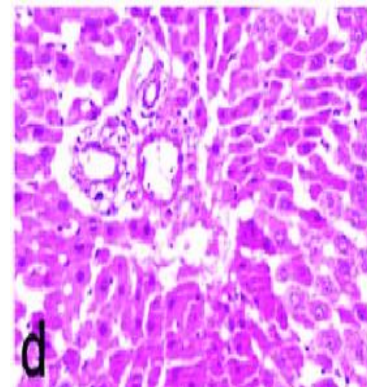
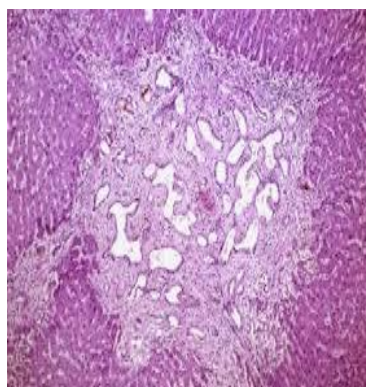
نکته: تومور خوش‌خیم تراتوم کیستی تخمدان، شایع‌ترین تراتوم است.

ویژگی‌های تومور تراتوم سیستیک تخمدان: پرمو بوده و هر چیزی از انسان ممکن است در این تومور دیده شود. در برش میکروسکوپی آن انواع بافت پوششی دیده می‌شود.

اشکالات رشدی (بدشکلی‌های) غیرنئوپلاستیک:

هامارتوما (Hamartoma): توده سازمان‌نیافته از یک بافت طبیعی. برای مثال، در یک توده موجود در ریه، بافت‌های خود ریه دیده می‌شوند (مانند غضروف، آلونول، چربی و غیره) اما نظم و سازمان‌دهی ندارند.

در تصویر زیر، هامارتومای مجرای صفراوی به صورت توده نامنظم (سمت چپ) و نیز بافت نرمال کبد و مجرای صفراوی در وسط آن (سمت راست) را می‌بینید.



کوریوستوما (Choriostoma): بدشکلی مادرزادی حاوی بافت هتروتوپیک. یعنی پس از اندوسکوپی می‌بینیم که درون توده مربوط به یک عضو، به جای بافت آن عضو، بافت نرمال عضو دیگری وجود دارد.

معمولاً بیشتر کارسینوماها که از سلول‌های اپی‌تلیال منشأ گرفته‌اند، از این طریق متاستاز می‌دهند (البته در مورد سایر تومورها هم ممکن است).

جزوه ۹۴: میزان متاستاز به گره لنفاوی مجاور ارگان دارای تومور، stage آن تومور را مشخص می‌کند.

برای staging تومور از یک سری فرمول‌های خاص استفاده می‌کنیم: TNM staging system

T: Tumor size
N: lymph Nodes involved
M: distant Metastasis

فایده دانستن stage، در تعیین نوع درمان است.

گره لنفاوی نگهبان: در هر گروه از گره‌های لنفاوی، یک گره خاص را برای بررسی‌ها مشخص می‌کنند و فقط آن را بررسی می‌کنند. اگر در آن گره خاص، متاستاز باشد، می‌گویند بدخیم است (علت: برداشتن گره لنفاوی، side effect دارد).

مثال: حین جراحی، پاتولوژیست گره لنفاوی نگهبان را بررسی می‌کند. اگر متاستاز داشت، lymphadenectomy می‌کند.

هرچه تعداد گره لنفاوی درگیر بیشتر، تومور بدخیم‌تر است.

✓ متاستاز به عروق خونی (متاستاز hematogenous): بیشتر در مورد سارکوماها در ارگان‌های پرعروق (دارای بستر مویرگی و بازگشت وریدی فراوان) مانند ریه، کبد، استخوان و مغز

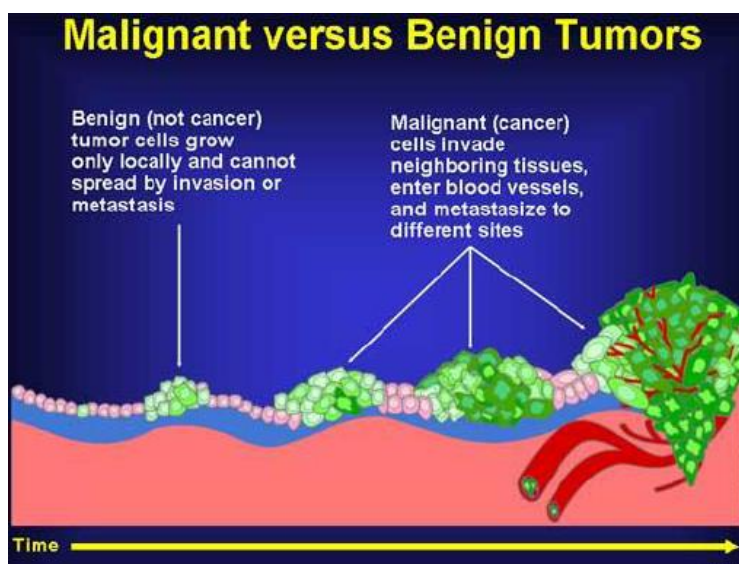
رایینز: منشأ نئوپلاسم‌ها می‌تواند مزانشیمال یا اپی‌تلیال باشد. درحالی که اپی‌تلیوم‌های بدن از هر سه لایه سلول زایا مشتق می‌شوند، نئوپلاسم‌های بدخیم سلول‌های اپی‌تلیومی صرف نظر از بافت منشأ، کارسینوم نامیده می‌شوند. پس نئوپلاسم بدخیمی که از اپی‌تلیوم تبول کلیوی (مزودرم) منشأ می‌گیرد، همانند کانسره‌های برخاسته از پوست (اکتودرم) و اپی‌تلیوم پوشاننده روده (آندودرم)، کارسینوم نامیده می‌شود. آشکار است که مزودرم ممکن است منشأ کارسینوم (اپیتلیومی)، سارکوم (مزانشیمی) و تومورهای خونی و لنفی (لوسمی و لنفوم) باشد.

✓ کاشته شدن (implantation) تومور در حفره‌های بدن (مانند فضای پلورال و پریتونال): بیشتر در مورد تومورهای

ویژگی‌های نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم:

در تصویر زیر، ویژگی‌های تومورهای خوش‌خیم و بدخیم را به صورت خلاصه می‌بینید. گفتیم که تومور خوش‌خیم معمولاً لوکال بوده و تهاجم (به بافت اطراف) و متاستاز (به بافت دوردست) نمی‌دهد اما تومور بدخیم (کانسر) معمولاً تهاجم پیدا کرده، وارد رگ‌های خونی شده و متاستاز می‌دهد.

برای افتراق تومورهای خوش‌خیم از بدخیم، باید این مشخصات اصلی را در مورد یک تومور بدانیم: تمایز و آناپلازی، سرعت رشد، تهاجم موضعی و متاستاز



جزوه ۹۴: مهم‌ترین ویژگی برای افتراق نوع نئوپلاسم در درجه اول متاستاز و پس از آن تهاجم موضعی است.

نئوپلاسم بدخیم (کانسر):

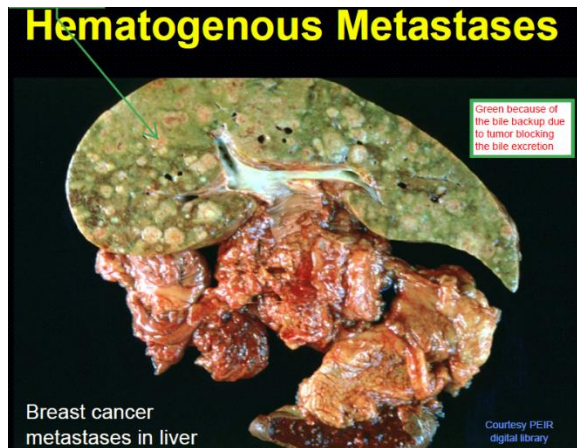
اگر توموری متاستاز دهد (انتشار به بافت دوردست و نه مجاور)، حتماً بدخیم است.

جزوه ۹۴: متاستاز، مرحله بعد از تهاجم موضعی است.

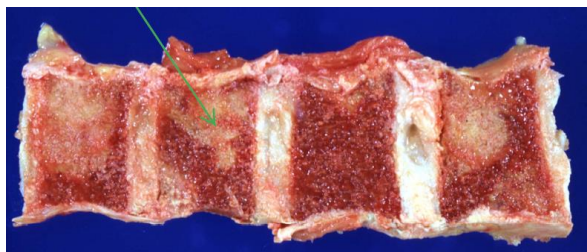
مسیرهای متاستاز:

✓ متاستاز به گره‌های لنفاوی (متاستاز لنفاتیک) - در اطراف اکثر بافت‌ها زنجیره‌های لنفاوی وجود دارند که از این طریق سلول‌های تومور انتشار می‌یابند.

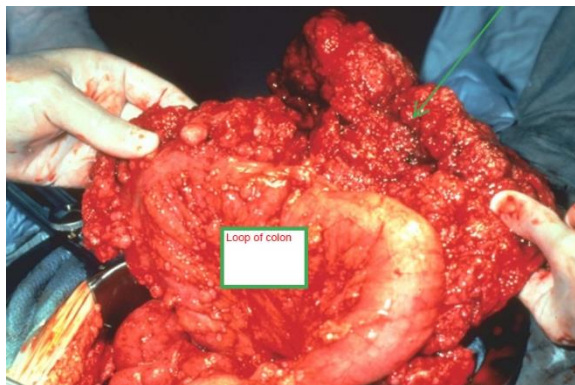
تصویر زیر، متاستاز خونی کانسر پستان را به بافت کبد نشان می-دهد. ندول‌های سفید، کانون‌های کانسر متاستاتیک هستند. این بخش از کبد سبزرنگ شده است زیرا به دلیل انسداد مجرای صفراوی توسط تومور، صفرا به کبد برگشت پیدا کرده است.



تصویر زیر، متاستاز خونی کانسر پستان را به ستون مهره‌ها نشان می‌دهد. مناطق رنگ‌پریده، نشان‌دهنده کانسر در مغز استخوان‌اند.



متاستاز پریتونئال (کاشته شده در حفره پریتونئال) از کانسر تخمدان در تصویر زیر دیده می‌شود. می‌بینید که صفاق با هزاران ندول پوشیده شده است. این روش، متداول‌ترین روش متاستاز از کانسر تخمدان است.



تخمدان و Mucinous adenocarcinoma آپاندیس (که فضای پریتونئال را درگیر می‌کنند).

اگر این تومورها درمان نشوند، مرگ را به دنبال خواهند داشت.

در تصویر زیر، کانسر متاستاتیک در کبد را مشاهده می‌کنید. کبد از بافت‌های بسیار متاستازپذیر است زیرا بستر مویرگی و برگشت وریدی زیادی دارد.

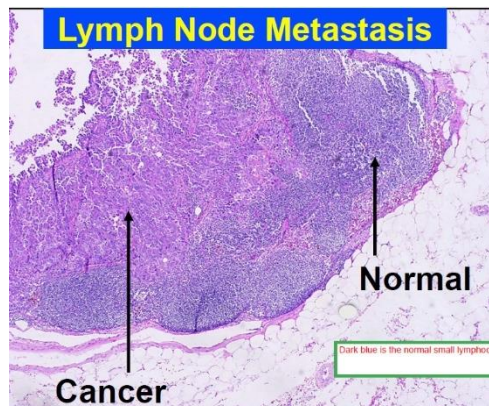


در حدود ۳۰٪ بیماران که کانسر برای اولین بار در آن‌ها تشخیص داده می‌شود، متاستاز دیده می‌شود (اغلب، تشخیص در این افراد، از روی متاستاز صورت می‌گیرد).

همچنین ۲۰٪ بیماران با کانسر تازه تشخیص داده‌شده، متاستاز نهفته (occult) دارند.

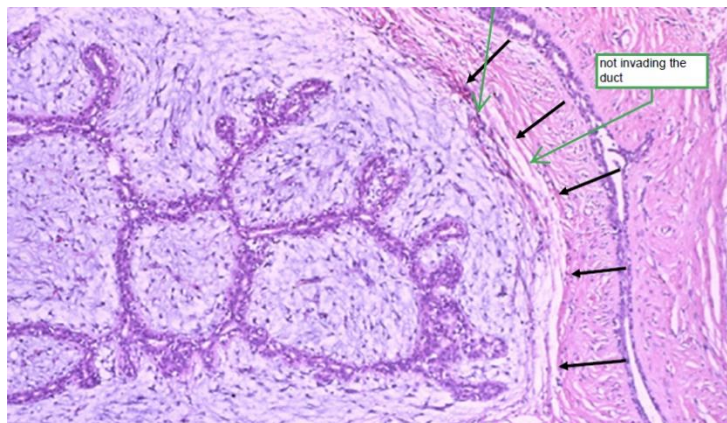
در کل، هر چه نئوپلاسم اولیه، آناپلاستیک‌تر و بزرگ‌تر باشد، احتمال انتشار متاستاتیک بیشتر است اما استثنائاتی هم در این مورد وجود دارد (جلوتر در مورد آناپلازی خواهیم دانست).

در تصویر زیر، متاستاز لنفاتیک را می‌بینید. در سمت راست، بافت نرمال گره لنفاوی و در سمت چپ، بافت تومور تهاجم‌یافته را می‌بینید (نقاط آبی تیره، لنفوسیت‌های نرمال را نشان می‌دهند).



فیبروآدنوما: توموری دارای دو قسمت (نوعی mixed tumor)
متشکل از بافت glandular (آدنوما) و بافت فیبروزی

در تصویر زیر، pushing borders را به صورت واضح تر در
فیبروآدنومای پستان مشاهده می کنید. دقت کنید که تهاجمی به
مجاری پستان صورت نگرفته است و فقط مجاری، هل داده شده اند.



مقایسه تومور خوش خیم و بدخیم از لحاظ تهاجم موضعی:

نئوپلاسم خوش خیم، در همان محلی که از آن منشأ گرفته، به
صورت localized باقی می ماند. این نوع تومور، قابلیت ارتشاح،
تهاجم، نفوذ یا متاستاز به نواحی دوردست را ندارد. اکثر نئوپلاسم-
های خوش خیم، encapsulated هستند؛ یعنی توسط یک
کپسول فیبروزی از بافت میزبان جدا می شوند. این کپسول احتمالاً
از استرومای بافت میزبان و استرومای خود تومور تشکیل می شود.
اما همه نئوپلاسم های خوش خیم، داخل کپسول قرار ندارند. به
عنوان مثال، لیومیومای رحم، توسط ناحیه ای از میومیوم نرمال
فشرده (و نه کپسول) از عضله صاف اطراف خود جدا شده است.

اما در نئوپلاسم های بدخیم (کanserها)، ارتشاح، تهاجم و نفوذ پیش-
رونده به بافت اطراف و تخریب آن دیده می شود. در این تومورها،
کپسول و مرز مشخصی ایجاد نمی شود. گاهی یک تومور بدخیم با
رشد آهسته، محصور در استرومای بافت میزبان اطراف تومور دیده
می شود اما آزمایشات میکروسکوپی معمولاً ارتشاح زوائدی شبیه
پاهای خرچنگ (وجه تسمیه کانسر به معنی خرچنگ) را به
ساختارهای مجاور آشکار می کنند. بنابراین در جراحی هایی که به
منظور برداشتن تومورهای بدخیم صورت می گیرند، برداشتن مقدار
زیادی از بافت نرمال اطراف تومور ضروری است (clean margins)
یعنی باید همراه با تومور، حاشیه امنی از بافت اطراف
را هم برداریم تا مطمئن شویم از زوائد تومور باقی نمانده است.

چگونه پیش از متاستاز، بدخیم بودن نئوپلاسم را تشخیص
دهیم؟

پاسخ: با استفاده از هیستوپاتولوژی (مشخصات بافت شناسی تومور)

مشخصه های هیستولوژیک افتراق تومور خوش خیم از تومور
بدخیم:

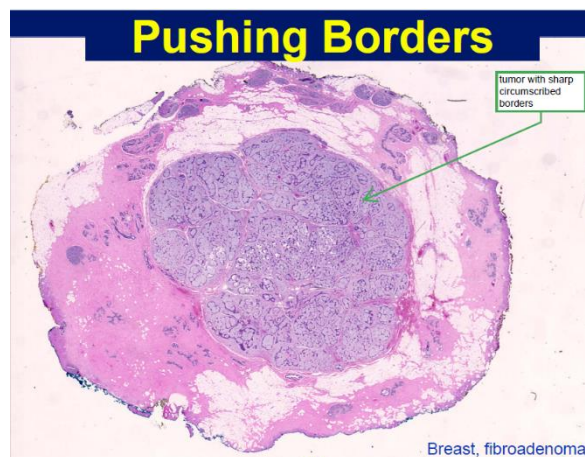
- ۱) مرزهای تومور (borders)
- ۲) سرعت رشد تومور (growth rate)
- ۳) آنپلازی (anaplasia)

ویژگی های نئوپلاسم های خوش خیم:

- معمولاً داخل کپسول (encapsulated) و در نتیجه، دارای
مرز مشخص - از آن جایی که به بافت مجاور تهاجم ندارند و
فقط جا باز می کنند، بافت مجاور را هل می دهند. بنابراین مرز
این نوع تومورها، حالت pushing دارد.

👉 نکته: حتی اگر تومور خوش خیم داخل کپسول قرار نداشته
باشد، می توان بافت نازکی را بین بافت نرمال و تومورال مشاهده
کرد.

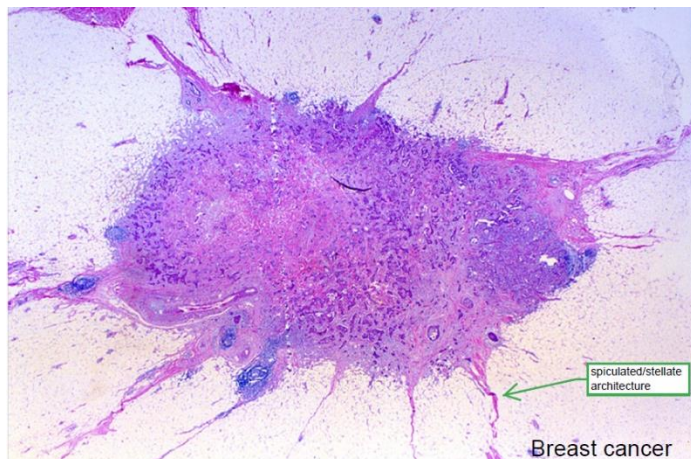
- معمولاً سرعت رشد پایین (قابل تشخیص در هر دو ارزیابی
بالینی و هیستوپاتولوژیک)
- فاقد آنپلازی یا دارای آنپلازی خفیف (یعنی تمایز خوبی دارند)
در تصویر زیر (تصویر میکروسکوپی از فیبروآدنومای پستان)،
تومور خوش خیمی را مشاهده می کنید که دارای مرز مشخصی بوده
و به طرف بافت اطراف برجسته شده است.



در تصویر زیر، تهاجم موضعی کانسر ریه را مشاهده می کنید. تومور رنگ پریده نشان داده شده، زوائد انگشتی خود را به سمت عروق و فضای پلورال اطراف می فرستد و الگوی رشد infiltrative دارد.



تصویر زیر، نمای میکروسکوپی از کانسر پستان را نشان می دهد. به زبانه های ستاره ای دور تومور دقت کنید.



مقایسه تومور خوش خیم و بدخیم از لحاظ سرعت رشد:

اکثر نئوپلاسم های بدخیم، دارای رشد سریع بوده که به صورت بالینی نیز قابل تشخیص است (رشد یک تومور طی چند هفته یا چند ماه). این تومورها در نهایت، گسترش موضعی پیدا کرده و به مکان های دور دست متاستاز می دهند که سبب مرگ بیمار می شود که البته استثنائاتی نیز وجود دارد. در بافت شناسی این تومورها، نماهای میتوتیک (mitotic figures) فراوان دیده می شود (سرعت رشد بالا به دلیل افزایش میتوز). البته سرعت رشد بالا، مختص تومورهای بدخیم نیست و در بسیاری بافت های نرمال نیز وجود دارد (مانند پوست، مخاط GI، اندومترיום و مغز استخوان).

در تصاویر X-ray مشخص می شود که تومورهای بدخیم به ساختارهای مجاور خود fixed شده و متحرک (mobile) نیستند. این حالت می تواند در معاینه بالینی palpation در صورت بزرگ بودن تومور تشخیص داده شود.

پس تومورهای بدخیم، تهاجم موضعی (local invasion) دارند. بنابراین دارای infiltrative border (مرز نامشخص) بوده و زبانه های وارد شده از این تومورها به بافت اطراف، به آن ها نمای ستاره ای (stellate) یا سنبله ای (spiculated) می دهند.

در تصویر زیر، فیبروآدنومای پستان را مشاهده می کنید. می بینید که تومورهای کوچک خوش خیم به رنگ قهوه ای (tan-colored) و محصور درون کپسول، از بافت سفیدتر اطراف جدا شده اند.



تصویر زیر، مقطع عرضی از کارسینومای مجرای (ductal carcinoma) پستان را نشان می دهد. مشاهده می کنید که ضایعه بدخیم ایجاد شده، بافت اطراف را به سمت خود کشیده و به آن نفوذ کرده است. این تومور با معاینه palpation، به دلیل واکنش استرومای اطراف، به صورت یک توده سخت قابل لمس است.



👉 نکته: پس از پیش روی متاستاز، مطمئن ترین مشخصه افتراق تومورهای بدخیم از خوش خیم، تهاجم موضعی است.

مقایسه تومور خوش خیم و بدخیم از لحاظ آناپلازی (تمایز):

آناپلازی (anaplasia) به معنی عدم تمایز است. تمایز سلول‌های توموری پارانشیمال به میزان توانایی آن‌ها برای شبیه کردن خود از لحاظ ظاهر (مورفولوژی) و عملکردی به سلول‌های نرمال اشاره دارد.

نئوپلاسم‌های خوش خیم از سلول‌های به‌خوبی تمایز یافته تشکیل شده‌اند که خود را به همتای نرمال خود شبیه می‌کنند (هر چه تمایز بالاتر، تومور خوش خیم‌تر). برای مثال، در لیپیوما، سلول‌های توموری، مانند سلول‌های بالغ چربی، مملو از واکوئل‌های لیپیدی سیتوپلاسمی هستند. یا در کندروما، سلول‌های توموری، مانند سلول‌های بالغ غضروف‌اند که ماتریکس غضروفی را سنتز می‌کنند.

اما نئوپلاسم‌های بدخیم توسط طیف وسیعی از تمایز سلول پارانشیمال (از به‌خوبی تمایز یافته تا اصلاً تمایز نیافته) شناخته می‌شوند. سلول‌های تمایز نیافته، سلول‌های آناپلاستیک نامیده شده و به عنوان یک نشانه بدخیمی در نظر گرفته می‌شوند. هر چه تمایز کمتر باشد، تشخیص منشأ تومور سخت‌تر می‌شود.

معنی تحت‌اللفظی آناپلازی، وارویش (backward formation) است. یعنی سلول‌های تومورال به حالت جنینی و فاقد تمایز خود بازمی‌گردند. دو فرضیه آناپلازی:

- ❖ مطالعات اخیر نشان می‌دهند که سلول‌های ظاهراً بالغ حین کارسینوژنز، تمایز خود را از دست می‌دهند (dedifferentiation). یعنی ابتدا تمایز رخ داده و سپس، سلول‌های تمایز یافته، تمایز دایی می‌شوند.
- ❖ اما امروزه دانسته شده است که دست‌کم منشأ برخی کانسرها از سلول‌های بنیادی بافت‌ها است. یعنی تمایز اصلاً از ابتدا رخ نمی‌دهد.

چند مثال از سلول‌های آناپلاستیک:

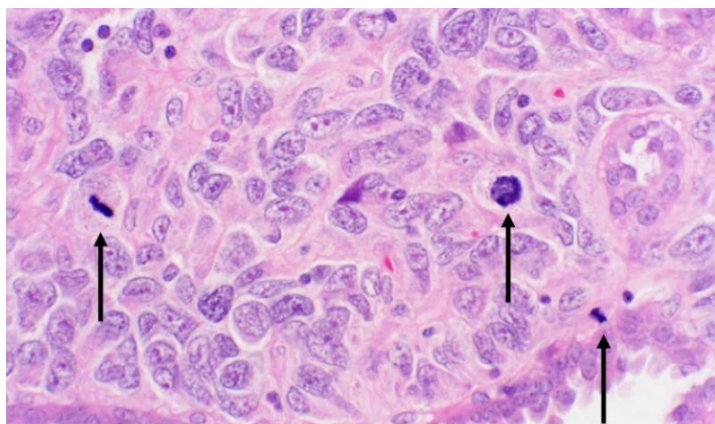
- سلول‌های آناپلاستیک عضله اسکلتی، مقدار کمی اکتین و میوزین ساخته و در نتیجه، حالت مخطط متقاطع (cross striations) خود را از دست می‌دهند.
- سلول‌های آناپلاستیک اپی‌تلیوم کولون، مقدار کمی موسین ساخته یا اصلاً موسین نمی‌سازند.
- سلول‌های آناپلاستیک glandular، تنها چند غده می‌سازند.

👉 نکته: سرعت رشد تومورهای بدخیم دارای یک طیف است. یعنی می‌توان سرعت رشد پایین تا سرعت رشد خیلی بالا را در مورد تومورهای بدخیم مشاهده کرد.

برخی تومورهای بدخیم برای مدت سال‌ها، به کندی رشد کرده و سپس وارد یک فاز رشد سریع می‌شوند. همچنین ممکن است رشد برخی تومورها نسبتاً آهسته و پایدار باشد اما در مواردی به صورت استثنای رشد حتی می‌تواند متوقف شود.

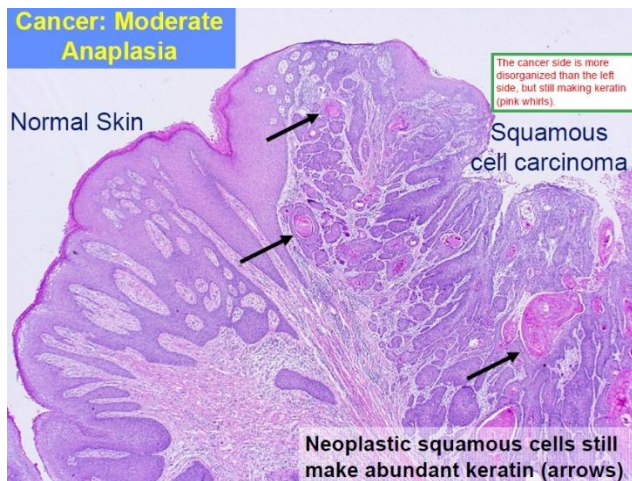
اما اکثر تومورهای خوش خیم، به کندی رشد می‌کنند که این قانون، استثنائاتی نیز دارد. برای مثال، لیومیومای رحم تحت تأثیر سطح استروژن خون قرار می‌گیرد. بنابراین اندازه آن حین بارداری افزایش و پس از مونوپوز (یائسگی) کاهش می‌یابد.

در تصویر زیر، نماهای میتوتیک فراوان در تومور بدخیم فیلودس پستان دیده می‌شود. فلش‌ها، مناطق دارای میتوز فراوان (هسته‌هایی در متافاز یا آنافاز) را نشان می‌دهند. هر چه این مناطق بیشتر باشند، رفتار تومور نیز بدتر است. برای مثال، پاتولوژیست اعلام می‌کند که ۱۰ نمای میتوتیک در high power field (بزرگنمایی ۴۰) مشاهده شده است.



📖 بیشتر بدانید: تومور فیلودس (Phyllodes) یک نوع سیستم‌سارکوما است که توده‌های بزرگ با رشد سریع از سلول‌های استرومای اطراف مجاری پستان تشکیل می‌دهد. این نوع تومور، کمتر از ۱ درصد نئوپلاسم‌های پستان را به خود اختصاص می‌دهد.

در تصویر زیر، نمای میکروسکوپیک آناپلازی متوسط را در کانسر پوست (کارسینومای سلول سنگفرشی پوست (SCC)) می‌بینید. بخش کانسر (سمت راست تصویر)، سازمان‌نیافته‌تر از بخش نرمال (سمت چپ تصویر) است اما همچنان سلول‌های سنگفرشی نئوپلاستیک آن، علی‌رغم تغییرات و کاهش تمایز، کراتین می‌سازند (عملکرد دارند).



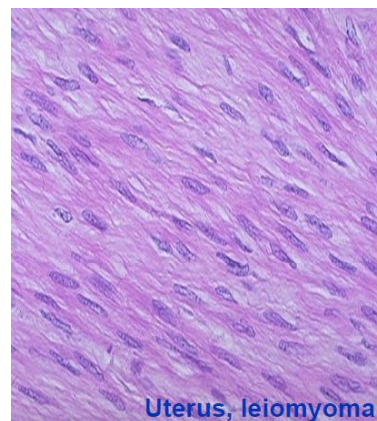
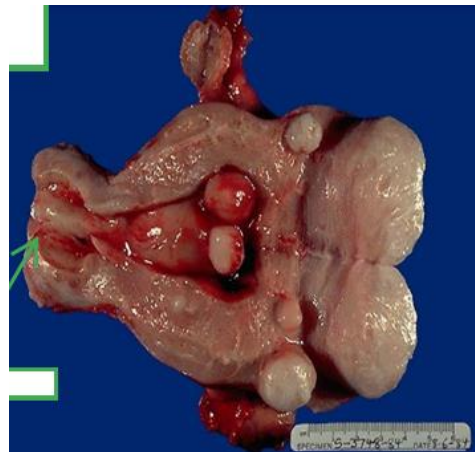
فلش‌ها، مرواریدهای کراتینی (keratin pearls) را نشان می‌دهند (نقاط سفید- صورتی). در تومور، کراتین‌سازی داخل nestهای تومور، منجر به تشکیل این اشکال متمرکز صورتی‌رنگ می‌شود. یعنی سلول‌های تومورال تلاش کرده‌اند که عملکرد شبیه سلول‌های نرمال داشته باشند (کراتین‌سازی) اما به دلیل کاهش تمایز، کراتین تولیدی به جای سطح پوست، داخل nestهای تومورال تشکیل شده است. هر چه تعداد این مرواریدهای کراتینی (keratin pearls) بیشتر باشد، نشان‌دهنده تمایز بهتر تومور SCC است. در well-differentiated squamous cell carcinoma، مرواریدهای کراتینی فراوان دیده می‌شود.

مشخصه دیگر به نفع تمایز سنگفرشی، وجود دسموزوم است. دسموزوم، میان‌کنش‌های بین دو سلول سنگفرشی نرمال است.

از این دو مشخصه برای طبقه‌بندی SCC از نظر تمایز استفاده می‌کنیم (هر چه مروارید کراتینی و دسموزوم کمتر، تمایز کمتر).

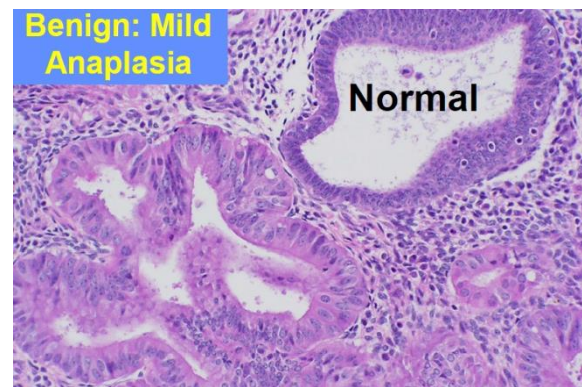
جزوه ۹۴: دسموزوم: فیلامان‌هایی که بین دو سلول سنگفرشی قرار گرفته‌اند. وقتی این سلول‌ها ادماتوز می‌شوند و آب به خودشان می‌گیرند، این فیلامان‌ها زیر میکروسکوپ معلوم می‌شوند، زیرا بین دو سلول فاصله ایجاد می‌شود.

همان‌طور که گفتیم، در تومور خوش‌خیم، آناپلازی دیده نمی‌شود. در تصویر زیر، ندول‌های سفید فیروئید را می‌بینید که مشخصه متداول تومورهای خوش‌خیم میومتر رحم است.



تصویر مقابل هم نمای میکروسکوپیک لیومیومای رحم را نشان می‌دهد. به شباهت آن به عضله صاف نرمال میومتر توجه کنید.

تصویر زیر، آناپلازی خفیف را در نئوپلاسم خوش‌خیم اندومتر رحم نشان می‌دهد. می‌بینید که غدد نئوپلاستیک (صورتی‌تر) هنوز شباهت زیادی به غده نرمال اندومتر (بنفش‌تر) دارند. یعنی تفاوت‌ها (شامل تغییر شکل هسته، محتویات سیتوپلاسم، به هم چسبیدن غدد و تغییر شکل‌شان) آن‌قدر زیاد نیست که سبب عدم ساخت غده یا تمایززدایی شدید سلول‌ها شود.



هایپرکرومازیای هسته (hyperchromasia): هسته تیره تر (هایپر کروماتیک) و آبی تر پس از رنگ آمیزی با هماتوکسیلین به دلیل افزایش همانندسازی DNA

(اصطلاحاً در مورد نئوپلاسم گفته می شود *blue is bad*).

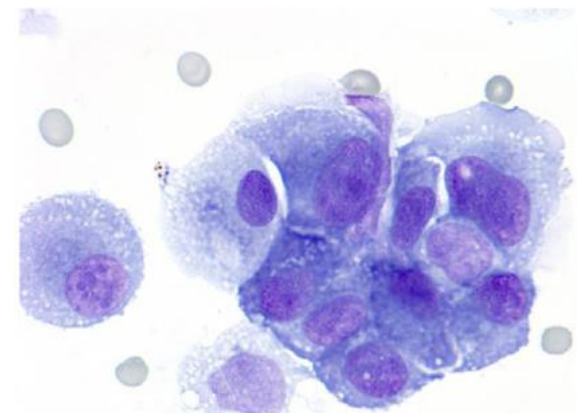
کروماتین فشرده و ضخیم (clumped) به دلیل افزایش میتوز اندازه حیرت آور هستکها (prominent nucleoli) به دلیل فعال بودن زیاد سلول تعداد هسته های آنپلاستیک متغیر بوده و اندازه و شکل آنها غیرمعمول است.

- افزایش میتوز و atypic شدن میتوز (افزایش قطب های دوک تقسیم)

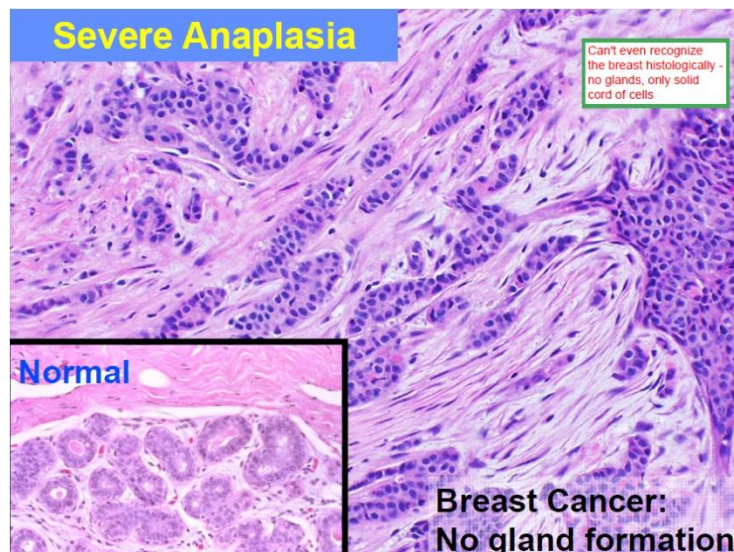
نکته: توجه کنید که ویژگی های بدخیمی تومور، به موازات هم پیش می روند. یعنی توموری با نرخ میتوز بالاتر، آنپلاستیک تر بوده، تهاجم موضعی بالاتری داشته و میزان متاستاز آن بالاتر است.

- از دست دادن قطبیت نرمال و الگوهای جهت گیری نسبت به سلول های دیگر
- سلول های آنپلاستیک، پلئومورفیسم دارند (تفاوت در اندازه و شکل).
- ممکن است سلول های آنپلاستیک در اثر ادغام چند سلول به هم، نسبت به سلول های مجاورشان بسیار بزرگ باشند (giant cells) و هسته بسیار بزرگی داشته باشند یا در عوض، تعداد هسته هایشان زیاد باشد.

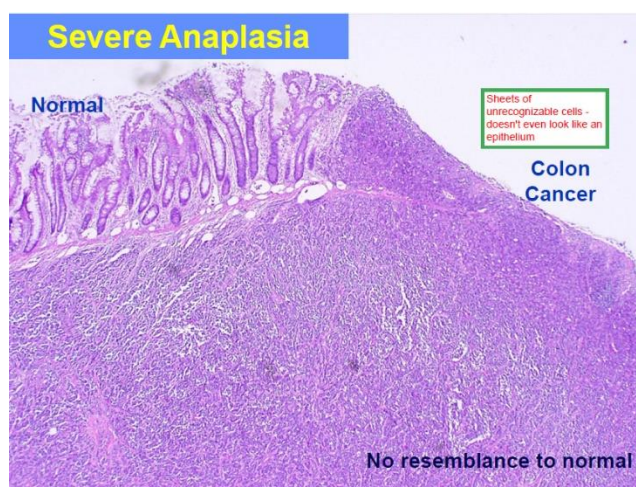
در تصویر زیر، nest های سلول های آنپلاستیک توموری را با هسته های بیضوی خارج از مرکز، کروماتین درشت و فشرده، هستک های برجسته و سیتوپلاسم نسبتاً یکنواخت می بینید.



در تصویر زیر، آنپلازی شدید را در کانسر پستان می بینید. مشاهده می کنید که هیچ غده ای تشکیل نشده است. آن قدر تمایز ضعیف است که اگر نوع بافت را ندانیم، امکان تشخیص نوع تومور در مطالعه هیستولوژیک وجود ندارد. هیچ مجرا و غده ای مشاهده نشده و تنها طناب های توپر متشکل از سلول ها دیده می شوند (تلاش ناموفق برای ساخت مجرا).



تصویر زیر نیز آنپلازی شدید را در کانسر کولون نشان می دهد. به صفحات غیرقابل تشخیص سلولی توجه کنید که هیچ شباهتی به اپی تلیوم ندارند.



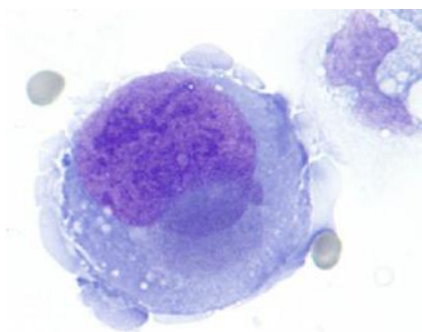
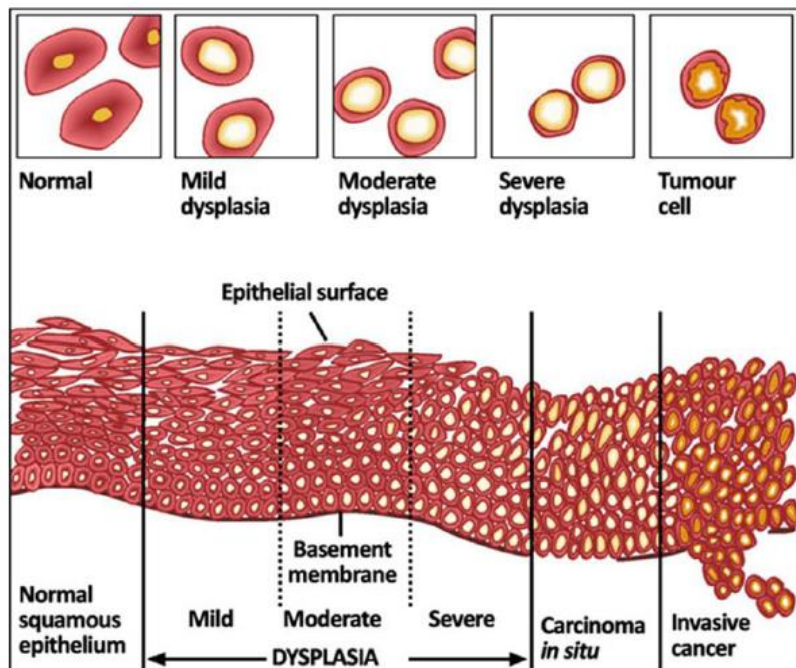
مشخصات سلول آنپلاستیک:

- هسته غیرطبیعی:

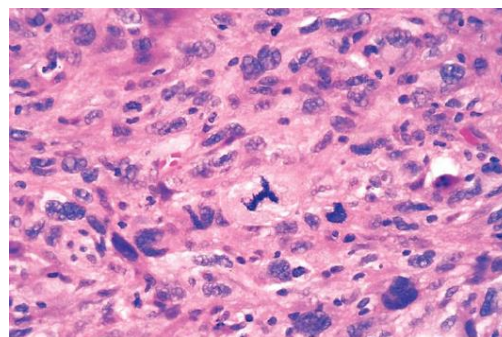
نسبت بالای هسته به سیتوپلاسم (high N/C ratio): بزرگ شدن هسته (مثلاً نسبت ۱ به ۱ به جای ۱ به ۴ یا ۱ به ۱۶).

در تصویر زیر، سیر تبدیل دیسپلازی به کانسر را در اپی تلیوم سنگفرشی مطابق می بینید.

شکل زیر، سلول های بدخیم giant را با هسته های بزرگ نشان می دهد.



جزئیات high power سلول های آناپلاستیک تومور، تنوع سلولی و هسته ای را در اندازه و شکل نشان می دهد. سلول برجسته در مرکز میدان دید زیر، دارای یک دوک تقسیم سه-قطبی غیرطبیعی است (میتوز atypic).



دیسپلازی چیست؟

دیسپلازی (dysplasia)، یک نوع تکثیر نامنظم اما غیرنئوپلاستیک اپی تلیوم است. در دیسپلازی، یکنواختی سلول ها و قطبیت شان از بین می رود.

ویژگی های سلول های دیسپلاستیک:

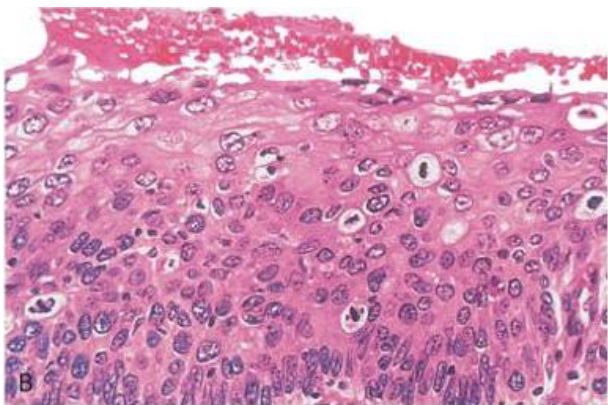
- ✓ پلئومورفیسم قابل توجه (متفاوت در اندازه و شکل)
- ✓ هسته های هایپرکروماتیک با بزرگی غیرطبیعی
- ✓ تعداد mitotic figure بیش از حد نرمال بوده و مکان شان غیر طبیعی است (در دیسپلازی اپی تلیوم سنگفرشی مطابق، میتوزها به لایه های قاعده ای (basal layers) محصور نیستند).
- ✓ بی نظمی قابل توجه

دیسپلازی، به معنی کانسر نیست و لزوماً هم به سمت کانسر پیش روی نمی کند.

در حالت طبیعی، دو سه لایه اول (basal layers) نسبت به سلول های دیگر، کوچکتر بوده ولی هسته های بزرگتری دارند و محور سلول، بر غشای پایه عمود است. هر چه به لایه های بالاتر می رویم، سلول بزرگتر، هسته کوچکتر و سیتوپلاسم بیشتر می شود و محور سلول با غشای پایه موازی می شود (maturation). طی دیسپلازی، روند maturation دچار اختلال می شود. می بینید که در لایه های بالاتر، همچنان سلول ها هسته بزرگ و سیتوپلاسم کمتر دارند. ساختار اپی تلیوم و یکنواختی بردار (محور) سلول ها هم به هم می ریزد. همان گونه که مشاهده می کنید، در دیسپلازی خفیف تا نسبتاً شدید، میتوز افزایش می یابد و لایه های بیشتری از سمت قاعده، درگیر می شوند. در دیسپلازی شدید، تمام لایه ها دچار دیسپلازی می شوند. دیسپلازی بسیار شدید منجر به کارسینومای درجا (in situ) (هنوز محدود به غشای پایه) و سپس، کانسر مهاجم می انجامد که در آن دیسپلازی شدید سبب پاره شدن غشای پایه و تهاجم به بافت زیرین می شود.

👉 نکته: وقتی تغییرات دیسپلاستیک به میزان قابل توجهی رسیده و کل ضخامت اپی تلیوم را درگیر کنند، به آن ضایعه، کارسینومای درجا می گویند که مرحله پیش از کانسر مهاجم است.

نمای high power ناحیه‌ای دیگر، عدم تمایز طبیعی، پلئومورفیسم قابل توجه هسته‌ای و سلولی و mitotic figureهای فراوان را نشان می‌دهد که به سطح اپی‌تلیوم گسترش یافته‌اند.



پس دیسپلازی، نئوپلاستیک نیست ولی می‌تواند شرایطی پیش-نئوپلاسمیک باشد و به نئوپلازی بینجامد. این مسیر در برخی کارسینوماها دیده می‌شود (سرویکس، پوست، مری، حنجره و غیره). تغییرات ژنتیکی نیز همراه این دیسپلازی هستند.

جزوه ۹۴: دیسپلازی به معنی رشد غیرمعمول است که ویژگی‌هایی از بدخیمی را دارد اما سرطان نیست ولی می‌تواند در شرایطی به نئوپلاسم بدخیم تبدیل گردد.

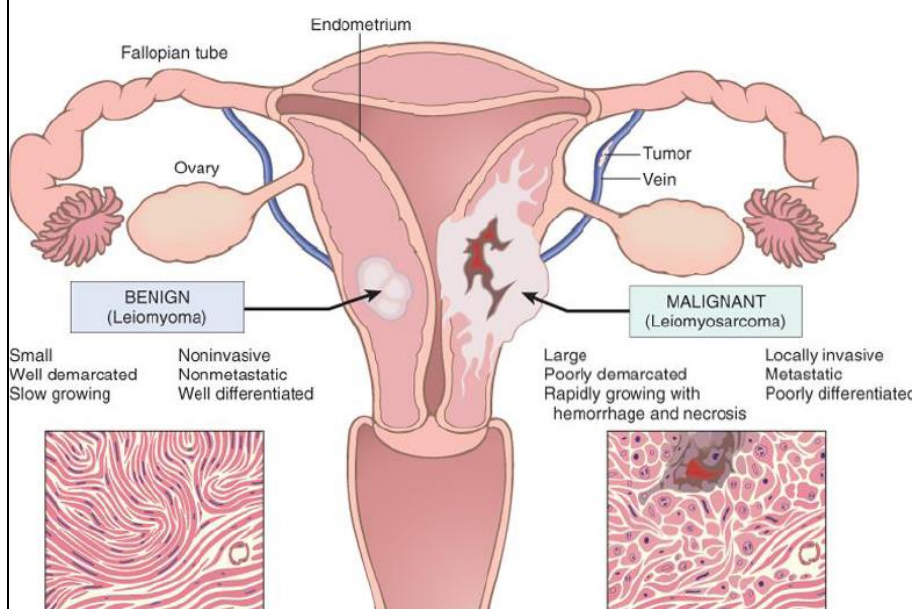
افتراق دیسپلازی شدید از کارسینومای درجا سخت است. ممکن است در تشخیص نوشته شود: severe dysplasia/ carcinoma in situ

تغییرات خفیف تا متوسط که کل ضخامت اپی‌تلیوم را درگیر نکرده‌اند، برگشت‌پذیر بوده و با حذف عامل دیسپلازی، اپی‌تلیوم می‌تواند به حالت طبیعی بازگردد. البته همیشه نیز قادر به کنترل و حذف عامل دیسپلازی نیستیم. در این حالت مجبوریم بافت دیسپلاستیک را از مخاط خارج کنیم. برای مثال، پولیپ‌های آدنوماتوس کولون می‌توانند ناشی از دیسپلازی در اپی‌تلیوم کولون در پی تغییرات ژنتیکی باشند. ممکن است قادر به کنترل این تغییرات ژنتیکی نباشیم و بنابراین باید پولیپ را خارج کنیم. در سرویکس رحم نیز دیسپلازی در پی التهاب ناشی از HPV رخ می‌دهد. معمولاً وقتی مخاط دچار دیسپلازی می‌شود، آن قسمت از مخاط را برمی‌دارند.

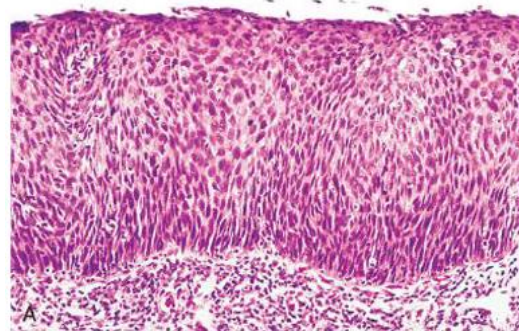
خلاصه مشخصه‌های نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیم:

در تصویر زیر، مشخصات نئوپلاسم خوش‌خیم و بدخیم به صورت خلاصه آورده شده است.

همان‌گونه که قبلاً گفتیم، تومورهای خوش‌خیم و بدخیم می‌توانند بر اساس درجه تمایز، سرعت رشد، تهاجم موضعی و گسترش به نواحی دوردست از هم افتراق داده شوند.



در تصویر زیر، نمای low-power نشان می‌دهد که کل ضخامت اپی‌تلیوم با سلول‌های دیسپلاستیک atypic جایگزین شده است. هیچ تمایز منظمی در سلول‌های سنگفرشی دیده نمی‌شود. غشای پایه دست‌نخورده بوده و توموری در استرومای زیر اپی‌تلیوم دیده نمی‌شود.



رایبیز: استرومای نئوپلاسم که حاوی رگ خونی است، در رشد تومور نقش حیاتی دارد ولی در تشخیص خوش خیم از بدخیم بودن، کمک کننده نیست. البته بعضی تومورها، استرومای متراکم و فراوان از جنس فیبروز را القا می کنند که قوام تومور را سخت کرده و تومورهای زرمای (scirrhous) نام دارند.

اپیدمیولوژی کانسر:

دانستن انواع تومور و میزان کشندگی شان در جمعیت های مختلف، به غربال گری، برنامه ریزی، پیشگیری و شناسایی عوامل مؤثر در ایجاد تومور کمک می کند.

طبق دیاگرام زیر که مربوط به سال ۲۰۱۷ است، کانسرها در جهان، دومین علت شایع مرگ و میر (بعد از بیماری های قلبی عروقی) هستند. در این سال، در حدود ۹/۵ میلیون نفر در اثر کانسر فوت کرده اند.

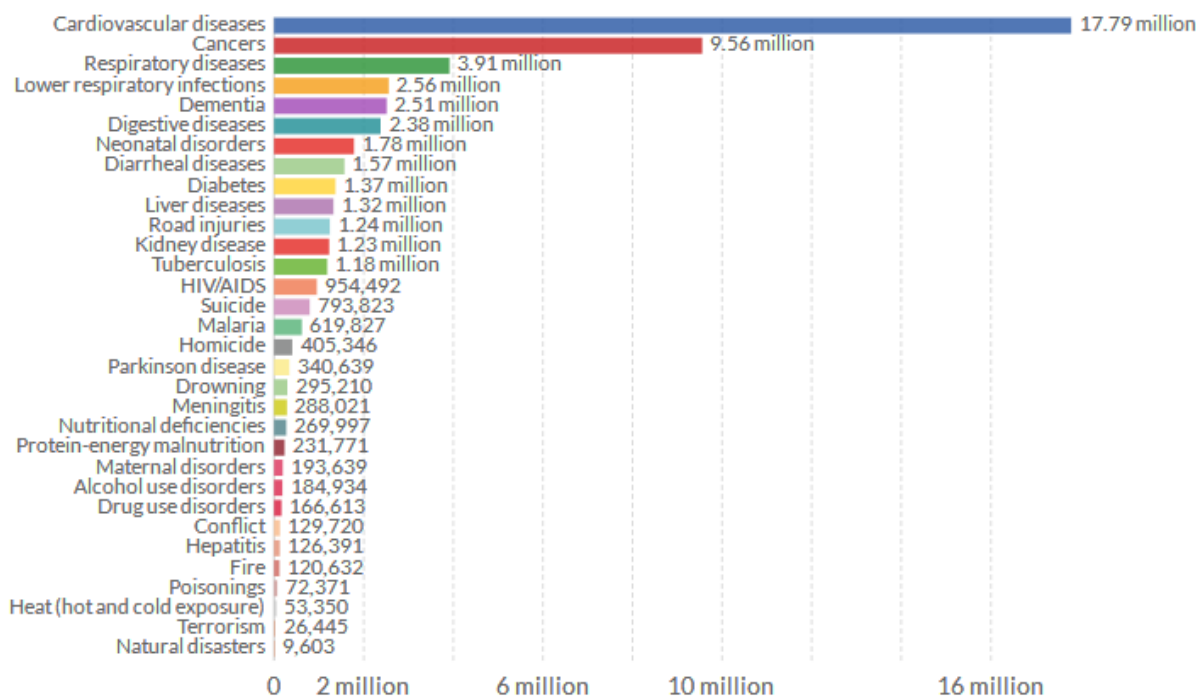
تومور خوش خیم (مثلاً لیومیومای رحم)، کوچک بوده، داخل کپسول بوده و مرز مشخصی با بافت اطراف دارد، رشد کندی دارد، غیرتهاجمی بوده و متاستاز نمی دهد و سلول هایش به خوبی تمایز می یابند تا شبیه سلول های بافت منشأ تومور شوند.

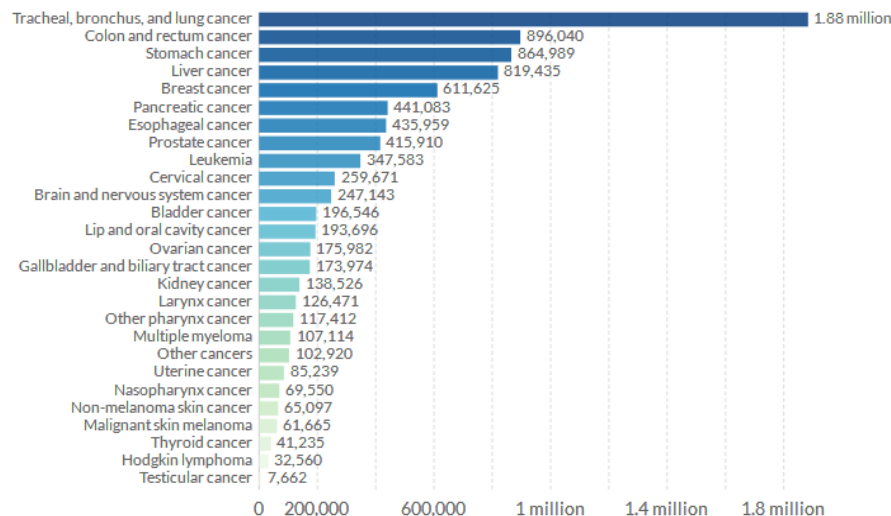
اما تومور بدخیم (مانند لیومیوسارکومای رحم)، بزرگ بوده، مرز مشخصی با بافت اطراف خود ندارد، رشد سریع همراه با خونریزی و نکروز دارد. دارای تهاجم موضعی بوده و متاستاتیک است. سلول های این تومور تمایز ضعیفی دارند یا فاقد تمایزند (آناپلاستیک).

علت نکروز این است که سلول های توموری به دلیل سرعت بالای رشد، به اکسیژن و مواد غذایی بیشتری نیاز دارند و به همین دلیل، درون شان رگ زایی صورت می گیرد اما از نقطه ای به بعد، آن قدر تومور بزرگ می شود که امکان تغذیه همه سلول ها وجود ندارد و بنابراین مرکز تومور دچار نکروز می شود.

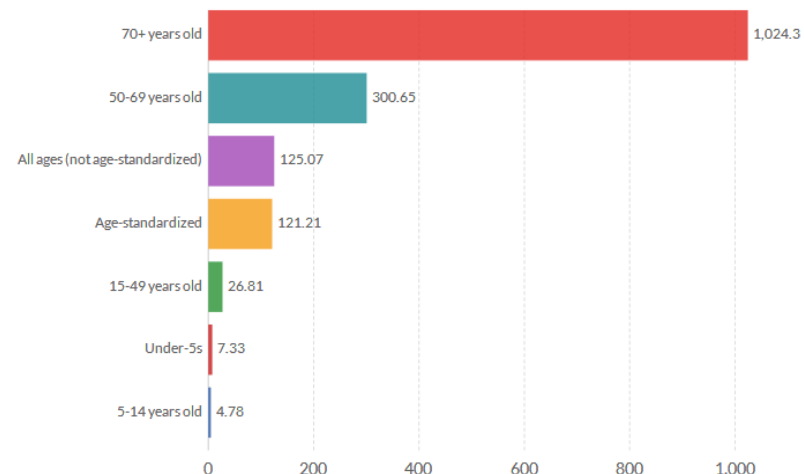
Number of deaths by cause, World, 2017

Our World
in Data





در دیاگرام روبه‌رو، تعداد مرگ و میر سالانه ناشی از کانسر در تمامی سنین و در هر دو جنس در کل دنیا بر حسب نوع کانسر در سال ۲۰۱۷ نشان داده شده است. همان‌طور که می‌بینید، بیشترین کانسر منتج به مرگ، کانسر ریه بوده و بعد از آن، کانسرهای کولون و رکتوم، معده، کبد و پستان قرار دارند.



دیاگرام روبه‌رو، نرخ مرگ و میر ناشی از تمامی کانسرها را به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر در گروه‌های سنی مختلف نشان می‌دهد. می‌بینید که کانسرها در سنین بیش از ۷۰ سالگی، بیشترین مرگ را به همراه دارند. در واقع با افزایش سن، میزان کشندگی کانسرها بیشتر می‌شود.

Estimated New Cases

		Males	Females		
Prostate	174,650	20%	Breast	268,600	30%
Lung & bronchus	116,440	13%	Lung & bronchus	111,710	13%
Colon & rectum	78,500	9%	Colon & rectum	67,100	8%
Urinary bladder	61,700	7%	Uterine corpus	61,880	7%
Melanoma of the skin	57,220	7%	Melanoma of the skin	39,260	4%
Kidney & renal pelvis	44,120	5%	Thyroid	37,810	4%
Non-Hodgkin lymphoma	41,090	5%	Non-Hodgkin lymphoma	33,110	4%
Oral cavity & pharynx	38,140	4%	Kidney & renal pelvis	29,700	3%
Leukemia	35,920	4%	Pancreas	26,830	3%
Pancreas	29,940	3%	Leukemia	25,860	3%
All Sites	870,970	100%	All Sites	891,480	100%

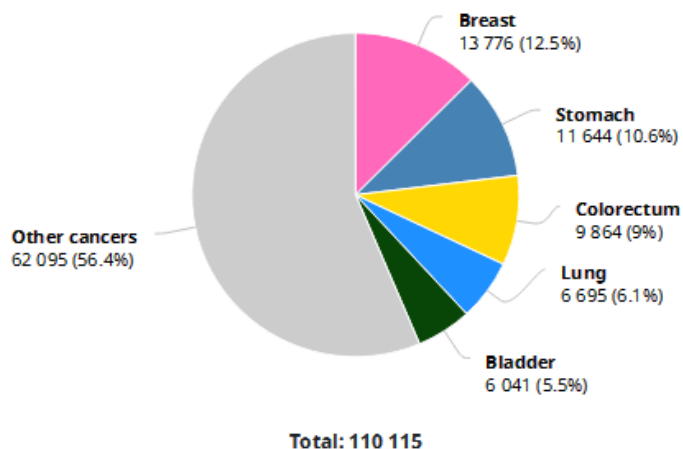
در تصویر روبه‌رو، میزان بروز و نیز مرگ و میر ناشی از ۱۰ کانسر پشستاز، در دو جنس زن و مرد در کشور آمریکا، در سال ۲۰۱۹ نشان داده شده است. در این تخمین، کانسرها ی پوستی سلول‌های سنگفرشی و قاعده‌ای و کارسینومای درجا در نظر گرفته نشده است (به جز کانسر مثانه). همان‌گونه که مشاهده

Estimated Deaths

		Males	Females		
Lung & bronchus	76,650	24%	Lung & bronchus	66,020	23%
Prostate	31,620	10%	Breast	41,760	15%
Colon & rectum	27,640	9%	Colon & rectum	23,380	8%
Pancreas	23,800	7%	Pancreas	21,950	8%
Liver & intrahepatic bile duct	21,600	7%	Ovary	13,980	5%
Leukemia	13,150	4%	Uterine corpus	12,160	4%
Esophagus	13,020	4%	Liver & intrahepatic bile duct	10,180	4%
Urinary bladder	12,870	4%	Leukemia	9,690	3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,510	4%	Non-Hodgkin lymphoma	8,460	3%
Brain & other nervous system	9,910	3%	Brain & other nervous system	7,850	3%
All Sites	321,670	100%	All Sites	285,210	100%

می‌کنید، در مردان، کانسر پروستات (۳۰٪) و در زنان، کانسر پستان (۲۰٪) شایع‌تر است و کانسر ریه و کانسر کولون و رکتوم در هر دو جنس، به ترتیب، در رتبه دوم و سوم قرار دارند. اما میزان کشندگی کانسر ریه در هر دو جنس، از همه کانسرها بیشتر است. کانسر

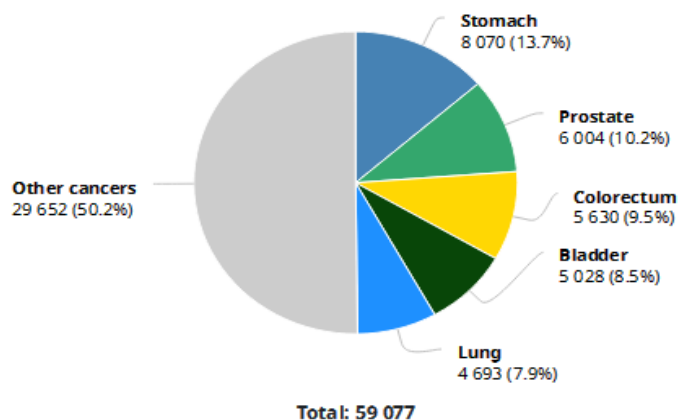
Number of new cases in 2018, both sexes, all ages



پروستات در مردان و کانسر پستان در زنان، در رتبه دوم کشندگی قرار داشته و کانسر کولون و رکتوم در هر دو جنس، رتبه سوم کشندگی را دارد.

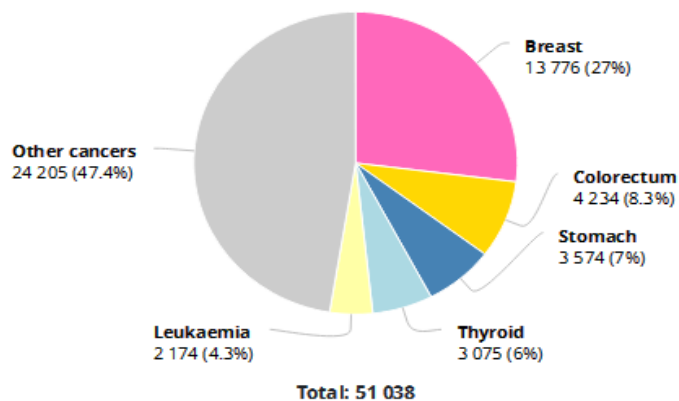
در دیاگرام روبه‌رو که مربوط به تعداد کیس‌های جدید در سال ۲۰۱۸، در هر دو جنس و تمامی سنین، در ایران است، می‌بینید که بیشترین میزان بروز مربوط به کانسر پستان در زنان است (۱۲/۵ درصد) و کانسر معده، کولورکتوم، ریه و مثانه در رتبه‌های بعدی قرار دارند.

Number of new cases in 2018, males, all ages



دیاگرام مقابل، میزان بروز کانسرها در مردان ایرانی را در سال ۲۰۱۸ نشان می‌دهد. شایع‌ترین کانسر، کانسر معده بوده (۱۳/۷ درصد) و کانسره‌های پروستات، کولورکتوم، مثانه و ریه در رتبه‌های بعدی قرار دارند.

Number of new cases in 2018, females, all ages



دیاگرام مقابل، میزان بروز کانسرها در زنان ایرانی را در سال ۲۰۱۸ نشان می‌دهد. شایع‌ترین کانسر، کانسر پستان بوده (۲۷٪) و کانسره‌های کولورکتوم، معده، تیروئید و لوسمی در رتبه‌های بعدی قرار دارند.

متغیرهای جغرافیایی:

فاکتورهای محیطی، علت اصلی اکثر کانسره‌های شایع (common sporadic cancers) هستند. چند مثال:

- میزان مرگ و میر ناشی از کانسر پستان در آمریکا و اروپا، ۴ تا ۵ برابر ژاپن است.
- کارسینومای سلول کبدی در آمریکا نسبتاً غیرشایع است اما کشنده‌ترین کانسر در بسیاری جمعیت‌های آفریقایی است.
- میزان مرگ و میر ناشی از کارسینومای معده در مردان و زنان ساکن ژاپن، حدود ۷ برابر آمریکایی‌هاست.

عوامل ژنتیکی و محیط زندگی در بروز کانسرها مؤثرند اما نقش محیط مهم‌تر است. برای مثال، محققان مشاهده کردند که میزان بروز کانسر معده در نسل اول ژاپنی‌های مهاجر به آمریکا، همچنان بالاست اما میزان آن در نسل دوم، به آمار آمریکا نزدیک بود.

متغیرهای محیطی:

- ✓ اشعه UV نور خورشید می‌تواند موجب ملانوما شود. برای مثال، در کشور آفتاب‌گیر نیوزلند، ملانوما ۶ برابر ایسلند است.
- ✓ می‌تواند مربوط به زندگی شهری باشد (مانند آزبست در ساختمان و صنایع ساخت و ساز).
- ✓ عوامل مربوط به رژیم غذایی می‌تواند زمینه‌ساز کانسر باشند. همچنین برخی رژیم‌های غذایی می‌تواند از بروز کانسر جلوگیری کنند. برای مثال، رژیم مدیترانه‌ای غنی از زیتون، غلات و فیبر بوده و در جلوگیری از کانسر کولون مؤثر است.
- ✓ مصرف سیگار که منجر به کانسر ریه می‌شود. البته اثر آن در بسیاری کانسره‌های دیگر نیز ثابت شده است.
- ✓ مصرف طولانی‌مدت الکل
- ✓ ریسک کانسر سرویکس، به سن فرد در اولین مقاربت و تعداد شرکای جنسی بستگی دارد (که به نقش علی انتقال ویروس انکوژن HPV اشاره می‌کند).

جدول زیر از کتاب رابینز مربوط به عوامل شیمیایی زمینه‌ساز کانسرها است و حتماً در امتحان، از آن سؤال مطرح می‌شود.

Agents or Groups of Agents	Human Cancer Site for Which Reasonable Evidence Is Available	Typical Use or Occurrence
Arsenic and arsenic compounds	Lung, skin, hemangiosarcoma	Byproduct of metal smelting; component of alloys, electrical and semiconductor devices, medications and herbicides, fungicides, and animal dips
Asbestos	Lung, mesothelioma; gastrointestinal tract (esophagus, stomach, large intestine)	Formerly used for many applications because of fire, heat, and friction resistance; still found in existing construction as well as fire-resistant textiles, friction materials (i.e., brake linings), underlayment and roofing papers, and floor tiles
Benzene	Leukemia, Hodgkin lymphoma	Principal component of light oil; despite known risk, many applications exist in printing and lithography, paint, rubber, dry cleaning, adhesives and coatings, and detergents; formerly widely used as solvent and fumigant
Beryllium and beryllium compounds	Lung	Missile fuel and space vehicles; hardener for lightweight metal alloys, particularly in aerospace applications and nuclear reactors
Cadmium and cadmium compounds	Prostate	Uses include yellow pigments and phosphors; found in solders; used in batteries and as alloy and in metal platings and coatings
Chromium compounds	Lung	Component of metal alloys, paints, pigments, and preservatives
Nickel compounds	Nose, lung	Nickel plating; component of ferrous alloys, ceramics, and batteries; by-product of stainless-steel arc welding
Radon and its decay products	Lung	From decay of minerals containing uranium; potentially serious hazard in quarries and underground mines
Vinyl chloride	Angiosarcoma, liver	Refrigerant; monomer for vinyl polymers; adhesive for plastics; formerly inert aerosol propellant in pressurized containers

CSBRF July 2012

سن:

در کل، احتمال کانسر با افزایش سن بالا می‌رود.

اکثر مرگ و میرهای ناشی از کانسر، بین سنین ۵۵ تا ۷۵ سال رخ می‌دهند.

پس از ۷۵ سالگی، میزان مرگ و میر ناشی از کانسر همراه با قاعده جمعیت، کاهش می‌یابد.

با افزایش سن، میزان جهش‌های سوماتیک افزایش یافته و سیستم ایمنی بدن ضعیف‌تر می‌شود.

کانسرهای بیش از ۱۰٪ مرگ و میرهای کودکان کمتر از ۱۵ سال را به خود اختصاص می‌دهند.

کشنده‌ترین کانسرها در کودکان عبارتند از: لوسمی، تومورهای CNS، لنفوما و سارکوما بافت نرم و استخوان (استئوژنیک سارکوما)

مطالعه چندین تومور در سنین کودکی مانند رتینوبلاستوما، پاتوژن این بدخیمی‌ها را آشکار کرده است. برخی کانسرها به دلیل به دنیا آمدن نوزاد با برخی تغییرات ژنتیکی در رده سلول‌های زایا، در کودکان شایع‌ترند.

وراثت:

مطالعات نشان داده‌اند که در بروز بسیاری از انواع کانسرها، شامل شایع‌ترین آن‌ها؛ علاوه بر عوامل اکتسابی، عوامل زمینه‌ساز ارثی نیز دخیل‌اند.

جدول مقابل، ژن‌های جهش‌یافته و کانسرهایی مربوط به آن‌ها را در سندروم‌های اتوزومال غالب و نیز سندروم‌های ترمیم ناقص DNA با الگوی اتوزومال مغلوب منتج به کانسر و همچنین کانسرهایی فامیلیال با وراثت غیرقطعی را نشان می‌دهد (مهم برای امتحان).

در وراثت الگوی اتوزومال مغلوب، فرزند یکی از ال‌های ناقص مربوط به ترمیم DNA را از سلول‌های زایای یکی از والدین خود به ارث می‌برد. در طول زمان، ال دیگر دستخوش موتاسیون، نوترکیبی و غیره شده و خاموش می‌شود که در این هنگام کانسر بروز می‌کند؛ مانند گزردرما پیگمنتوزوم، آتاکسی تلاتژکتازی، سندروم بلوم و آنمی فانکونی.

در وراثت الگوی اتوزومال غالب، حتی یک ال هم می‌تواند سبب ایجاد کانسر شود؛ مانند رتینوبلاستوما (ژن RB)، سندروم Li-Fraumeni (تومورهای مختلف) (ژن TP53)، ملانوما (ژن p16INK4A)، پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال (یکی از سندروم‌های کانسر کولون) (ژن APC)، نوروفیبروماتوز ۱ و ۲ (ژن‌های NF1 و NF2)، تومورهای پستان و تخمدان (ژن‌های BRCA1 و BRCA2)، نئوپلازی اندوکراین چندگانه ۱ و ۲ (ژن‌های MEN1 و RET)، کانسر کولون غیر پولیپوز ارثی (ژن‌های MSH2، MLH1 و MSH6) و سندروم کارسینوما سلول قاعده‌ای نوئید (شبه‌خال) (ژن PATCH).

الگوی کانسرهایی فامیلیال چندان مشخص نیست ولی معمولاً در سنین پایین رخ می‌دهند. ممکن است چند نفر از افراد خانواده دچار این کانسرها شده باشند. این تومورها می‌توانند دوطرفه یا چندگانه باشند. مثال: کانسر پستان نامرتبط به ژن‌های BRCA1 یا BRCA2، کانسر تخمدان و کانسر پانکراس.

Autosomal Dominant Cancer Syndromes	
Gene(s)	Inherited Predisposition
RB	Retinoblastoma
TP53	Li-Fraumeni syndrome (various tumors)
p16INK4A	Melanoma
APC	Familial adenomatous polyposis/colon cancer
NF1, NF2	Neurofibromatosis 1 and 2
BRCA1, BRCA2	Breast and ovarian tumors
MEN1, RET	Multiple endocrine neoplasia 1 and 2
MSH2, MLH1, MSH6	Hereditary nonpolyposis colon cancer
PATCH	Nevoid basal cell carcinoma syndrome
Autosomal Recessive Syndromes of Defective DNA Repair	
Xeroderma pigmentosum	
Ataxia-telangiectasia	
Bloom syndrome	
Fanconi anemia	
Familial Cancers of Uncertain Inheritance	
Breast cancer (not linked to BRCA1 or BRCA2)	
Ovarian cancer	
Pancreatic cancer	

✓ **سؤال:** کدامیک از تومورهای زیر متاستاز می‌دهد (پزشکی اسفند ۹۳)؟

- ۱- لیپوم ۲- همانژیوم ۳- پاپیلوم ۴- ملانوم

پاسخ: گزینه ۴

✓ **سؤال:** در بررسی بافت‌شناسی توده کبدی نوجوان ۱۵ ساله، سلول‌های کبدی بالغ، عروق خونی و مجازی صفراوی تکثیر یافته به شکل نامنظم قرار گرفته‌اند. کدام گزینه این ضایعه را توصیف می‌کند (پزشکی اسفند ۹۴)؟

- ۱- کوریسیتوم ۲- هامارتوم ۳- تراتوم ۴- انکوسیتوم
- پاسخ: گزینه ۲

✓ **سؤال:** در بررسی هیستوپاتولوژی نمونه یک توده کلیوی، ساختمان‌هایی با طرح گددی از منشأ سلول‌های توبولی کلیه با نمای خوش خیم مشاهده می‌شود. تشخیص کدامیک از موارد زیر است (پزشکی شهریور ۹۵)؟

- ۱- کوریسیتوم ۲- هامارتوم ۳- آدنوم ۴- پاپیلوم
- پاسخ: گزینه ۳

✓ **سؤال:** تمایز divergent (انشعابی) در تومور به چه نامی اطلاق می‌شود (پزشکی اسفند ۹۵)؟

- ۱- هامارتوم ۲- کارسینوم ۳- میکسد تومور ۴- سیست آدنوم
- پاسخ: گزینه ۳

✓ **سؤال:** در بیوپسی زبان مرد ۴۲ ساله‌ای، ضایعه برآمده از مخاط ساخته شده از زوائد انگشتی شکل مفروش از پوشش اسکوآموس بدون آتیپی سلولی و بدون تهاجم به کوریون مخاط مشاهده می‌شود. کدام نام را برای این ضایعه برمی‌گزینید (دندان پزشکی شهریور ۹۰)؟

- ۱- papilloma ۲- adenoma ۳- squamous cell carcinoma ۴- epithelioma

پاسخ: گزینه ۱

✓ **سؤال:** در بررسی توده‌های بافتی خارج شده از پستان خانم ۳۰ ساله‌ای، پاتولوژیست آن را به عنوان ضایعه نئوپلاستیک متشکل از بافت غددی و همچنین بافت همبندی (هر دو جزء همراه با هم)

بدون میتوز و آتیپی سلولی شرح داده است. کدامیک از واژه‌های زیر برای تشخیص این ضایعه به کار برده می‌شود (پزشکی اسفند ۹۰)؟

- ۱- Fibroadenoma ۲- Adenosarcoma ۳- Carcinofibroma ۴- Carcinosarcoma

پاسخ: گزینه ۱

✓ **سؤال:** چنانچه بافت طبیعی معده در بخش میانی مری دیده شود، کدام ترم زیر را به کار می‌برید (دندان پزشکی شهریور ۸۷)؟

- ۱- هامارتوم ۲- هتروتوپی ۳- پسودوتومور ۴- تراتوم
- پاسخ: گزینه ۲

✓ **سؤال:** در بررسی میکروسکوپی نمونه برداشته شده از تخمدان خانمی ۲۰ ساله، بافت‌های بالغ زیر دیده شده است: پوست، دندان، غضروف و بافت عصبی. به کارگیری کدام ترم زیر برای این تومور صحیح است (دندان پزشکی مرداد ۸۸)؟

- ۱- تراتوم ۲- کوریسیتوما ۳- تومور میکسد ۴- هامارتوما
- پاسخ: گزینه ۱

پاتولوژی عمومی



جلسه شانزدهم: نئوپلازی (۲)

مدرس: دکتر پناهی

نویسنده: مریم نجفی راشد

گروه جزوه نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

مکانیسم‌های ژنتیکی برای فعال کردن آنکوژن‌ها یا غیرفعال کردن سرکوب‌گرهای توموری

موتاسیون‌ها: موتاسیون‌ها در مقیاس پایین، عبارتند از: موتاسیون‌های نقطه‌ای، حذف‌شدگی‌ها و اضافه‌شدن‌ها (insertions). تغییر یک ژن نیز می‌تواند ناشی از ادغام محتویات ژنومی ناشی از DNA virus یا رتروویروس نیز باشد. چنین رخدادی، می‌تواند به بیان آنکوژن‌های ویروسی در سلول‌های متأثر نیز بینجامد.

تقویت ژنومی (genomic amplification): تقویت ژنومی هنگامی رخ می‌دهد که یک سلول، نسخه‌های زیادی از لوکوس‌های کوچک کروموزومی را به دست می‌آورد. این نسخه‌ها معمولاً یک یا تعداد بیشتری آنکوژن و ماده ژنتیک اطراف آن‌ها را شامل می‌شوند.

جزوه ۹۴: در تقویت ژنی، قسمتی از ژن بیش از حد ظهور پیدا می‌کند. این تغییر ژنتیکی دو الگوی منحصر به فرد جداگانه دارد:

(۱) پهن‌شدگی لوکوس ژن: لوکوس ژن در کروموزوم‌های جدید حاصله هموزن تر (همگن‌تر) از حالت عادی است. اگر نسخه ژن به فراوانی حضور داشته باشد، سبب افزایش پهنای ژن در رنگ‌آمیزی کروموزوم می‌شود.

(۲) ایجاد double minutes: مشاهده ژن‌های آمپلیفیکیشن به صورت جدا جدا در هسته (رایباز): ساختارهای چندگانه کوچک خارج کروموزومی دیده می‌شوند.

حذف‌های ژنومی: حذف ژنومی در ژن‌های سرکوب‌گر تومور رخ می‌دهند.

جابجایی (translocation): هنگامی رخ می‌دهد که دو منطقه کروموزومی جداگانه، به صورت غیر طبیعی، به هم الحاق (fuse) شوند (اغلب، در یک ناحیه خاص).

این رویدادها می‌توانند سبب فعال یا غیرفعال کردن گسترش‌های ژنی شوند.

جزوه ۹۴: معروف‌ترین تغییرات ژنتیکی مرتبط با سرطان عبارتند از: جابه‌جایی، حذف، تقویت ژنی، micro RNA، تغییرات اپی-ژنتیک و آناپلوئیدی. این عوامل سبب می‌شوند سلول جدا شده و شروع به تکثیر کند و یک کلون را تشکیل دهد که چون این کلون از یک سلول ایجاد می‌شود، حالت مونوکلونال دارد.

در این جلسه در مورد اساس مولکولی کارسینوژنز صحبت می‌کنیم.

فرضیه ژنتیک کانسر:

برای ایجاد نئوپلازی و کانسرها، نیاز به یک صدمه غیرکشنده ژنتیکی (جهش یا موتاسیون) است که اساس کارسینوژنز را تشکیل می‌دهد. این صدمه می‌تواند به صورت اکتسابی (نقص‌های برون‌زاد و درون‌زاد شامل مواد شیمیایی، پرتوهای یابری و ویروس‌ها و نیز برخی تغییرات خودبه‌خودی) و یا ارثی (در رده سلول‌های زایا) رخ دهد.

جزوه ۹۴: اساس مولکولی نئوپلازی تغییر در ژن است؛ پس طبعاً اگر تغییری در ژنتیک رخ ندهد، نئوپلازی هم رخ نخواهد داد، حتی اگر عوامل محیطی و وراثتی نیز دخیل باشند.

تومورها به صورت مونوکلونال هستند. یعنی یک توده توموری، حاصل گسترش کلونال یک سلول اولیه واحد است که متحمل صدمه ژنتیکی شده است.

پیشرفت کانسر، شامل چند مرحله است:

گسترش کلونال و انتخاب

گسترش کلونال: کانسر، یک توده بزرگ است اما از یک سلول واحد آغاز می‌شود.

اثبات گسترش کلونال: در انتهای پیشرفت تومور، وقتی تومور را برش می‌دهیم، می‌بینیم که سلول‌های آن از نظر ژنتیکی هتروژن هستند اما دچار تغییرات ژنتیکی حاصل از موتاسیون اولیه شده‌اند که نشان می‌دهد حاصل از تکثیر سلول اولیه است.

صدمات (hits) و تغییرات: صدمات ژنتیک می‌توانند به صورت اولیه، ثانویه و ثالثیه باشند اما اکثر کانسرها به ۵ تا ۶ صدمه یا تغییرات ژنتیکی نیاز دارند تا سبب تکثیر کانسری شوند.

طی تکثیر سلول اولیه، تغییرات ژنتیک جدیدی رخ می‌دهند و تصمیم بر انتخاب این سلول‌ها گرفته شده یا از بین می‌روند. در نهایت در توده توموری، سلول‌هایی را می‌بینیم که طی این تغییرات ژنتیکی، بقا یافته‌اند.

۴ کلاس ژن‌های تنظیمی نرمال:

ژن‌هایی که در کانسرها دستخوش تغییر می‌شوند، در ۴ دسته قرار می‌گیرند:

۱- اگر پروتوآنکوژن (محرک طبیعی رشد در سلول‌های طبیعی) دچار موتاسیون شود، آنکوژن حاصل می‌شود که با الگوی غالب (حتی یک الل معیوب)، سبب رشد سلولی خودبه‌خودی کانسریک می‌شود.

۲- موتاسیون در ژن‌های سرکوب‌گر تومور (مهار طبیعی رشد در سلول‌های طبیعی)، با الگوی مغلوب (حتماً در هر دو الل)، سبب مقاومت در برابر مهار رشد سلول می‌شود.

نکته: استثنائاً گاهی وقتی یک الل غیرفعال می‌شود، الل دیگر نیز به درستی کار نمی‌کند و همین اتفاق رخ می‌دهد. به این حالت، اصطلاحاً Haploinsufficiency می‌گویند.

نکته: عدم کفایت یا نیمه‌رسایی ناشی از هاپلوئیدی (Haplo-Insufficiency): وضعیتی که در آن، سطح کلی یک محصول ژنی (پروتئین خاص) تولید شده توسط سلول، تقریباً نصف سطح طبیعی است که برای عملکرد طبیعی سلول کافی نیست.

۳- موتاسیون در ژن‌های تنظیم‌کننده آپوپتوز، هم به صورت غالب و هم به صورت مغلوب، سبب کاهش تنظیمی (down regulation) ژن‌های پروآپوپتوتیک و افزایش تنظیمی (up regulation) ژن‌های آنتی-آپوپتوتیک می‌شود و بنابراین آپوپتوز مهار می‌شود.

۴- موتاسیون در ژن‌های تنظیم‌کننده ترمیم DNA آسیب‌دیده، اکثراً به صورت مغلوب، سبب موتاسیون گسترده در ژنوم (آغاز آبشار تغییرات ژنتیکی) می‌شود.

ژن‌های تنظیم‌کننده ترمیم DNA، به صورت غیر مستقیم، سبب بقای سلول می‌شوند.

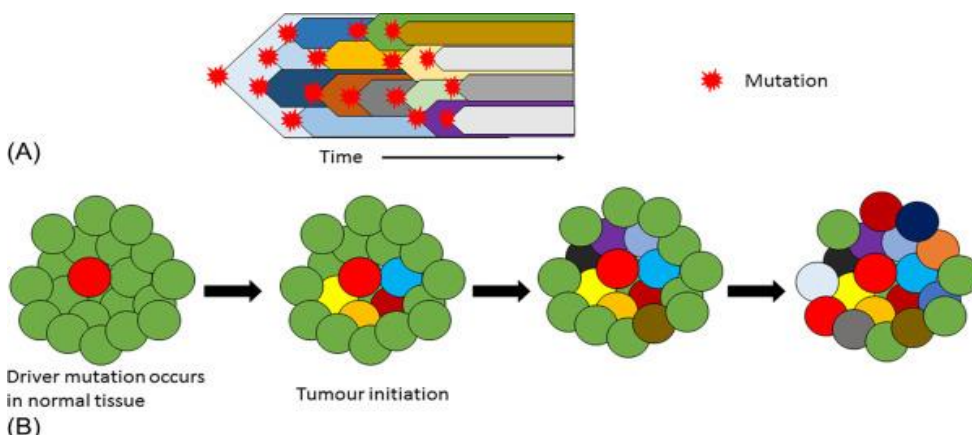
نکته: فردی با فنوتیپ جهش‌یابنده: موتاسیون‌های ژنی مکرراً در او رخ می‌دهند که به کانسر منجر می‌شوند.

همان‌طور که گفتیم، تغییرات ژنتیکی از یک سلول واحد شروع شده و سپس، clonal expansion رخ می‌دهد. وقتی این سلول به اندازه کافی تکثیر یافت (۳۰ بار تکثیر و ایجاد 10^9 سلول)، توده توموری از نظر بالینی، قابل شناسایی می‌شود. پس از ۱۰ بار تکثیر دیگر (10^{12} سلول)، توموری ایجاد می‌شود که ماکزیمم سایز تومور سازگار با حیات را دارد (حیات را به خطر نمی‌اندازد). اما پس از آن متاستاز رخ می‌دهد که حیات تهدید می‌شود.

نکته: سلول بالغ نمی‌تواند تکثیر پیدا کند. امروزه به این حقیقت دست پیدا کرده‌اند که سلول‌های بنیادی در سرطان، می‌توانند آغازگر واقعی کانسر باشند. دلیل این رخداد، همچنان بحث‌برانگیز است.

تغییرات آنکوژنیک: طی هر رده تقسیم سلولی (هر نسل)، یک موتاسیون ژنتیکی اضافه می‌شود یعنی ذخیره ژنتیکی سلول‌ها تغییر می‌کند. در تصویر زیر، هر رنگ، نشان‌دهنده یک دسته سلول با تغییرات ژنتیکی مشابه است. برخی زنده نمانده اما برخی بقا یافته و در نهایت، توده سرطانی، حاوی چندین دسته سلول با موتاسیون‌های مختلف است. پس تومورها به صورت مونوکلونال هستند (از یک سلول شروع شده‌اند) که دچار گسترش کلونی می‌شوند (تومور نهایی شامل چند کلونی بوده و بنابراین از نظر ژنتیکی هتروژن است). برخی از این کلون‌های داخل تومور، invasive (تهاجمی) بوده، برخی غیر آنتی‌ژنتیک (فرار از سیستم ایمنی)، بعضی متاستاتیک، برخی فاکتورهای رشد کمتری دارند و غیره.

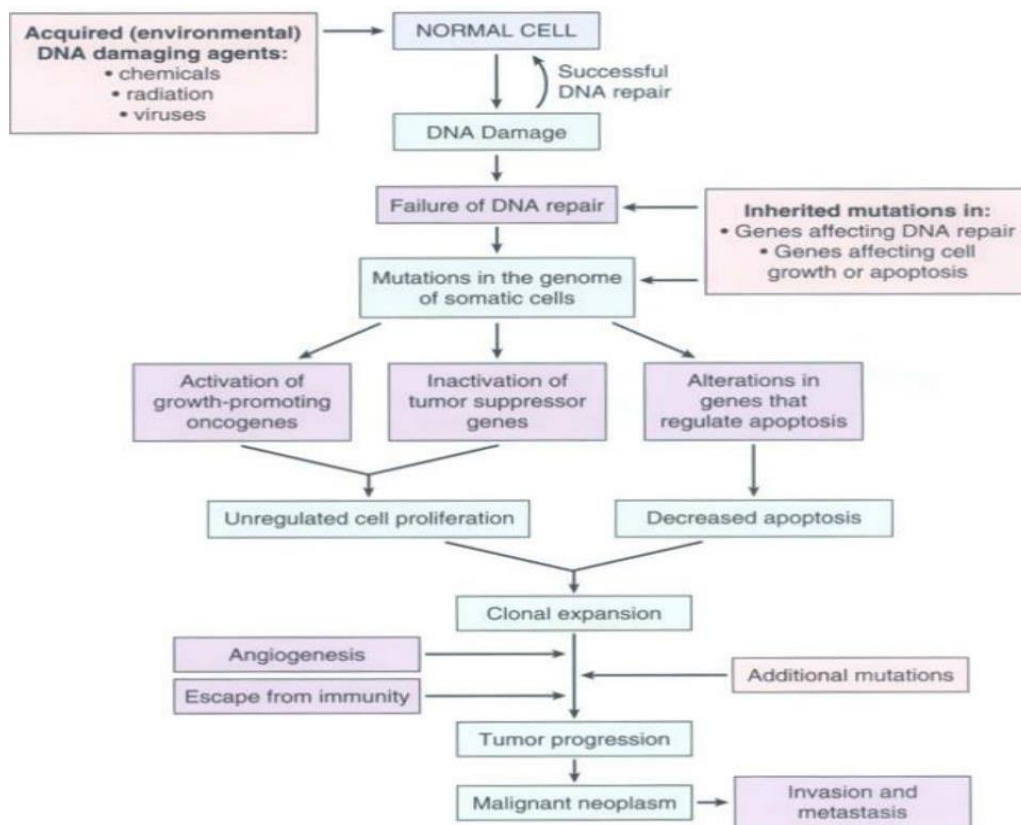
نکته: اولین موتاسیون در تمام سلول‌های تومور یکی است، اما سایر موتاسیون‌ها، سبب ایجاد heterogeneity می‌شوند.



متاستازهای دوردست و غیره را دارد که این مشخصه‌ها به صورت قدم به قدم کسب می‌شوند. این پدیده به پیشرفت تومور معروف است.

در سطح ژنوتیپی: در سطح مولکولی، پیشرفت تومور از تجمع ژنتیکی ضایعاتی که به وسیله نقص در DNA به وجود می‌آیند، حاصل می‌شود.

فلوچارت اساس مولکولی سرطان را در شکل پایین می‌بینید.



۶ نشانه سرطان را در نمودار صفحه بعد مشاهده می‌کنید. اکثر سلول‌های سرطانی، این ویژگی‌ها را، معمولاً در اثر موتاسیون‌ها در ژن‌های مربوطه، طی تکامل به دست می‌آورند.

این ۶ نشانه عبارتند از:

۱- سلول، سرخود تکثیر را پیش می‌برد (در اثر فاکتور رشد)

۲- سلول به سیگنال‌های مهار رشد حساس نیست.

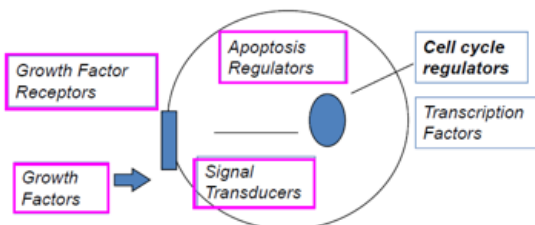
مثال‌های انتخاب موتاسیون: موتاسیون‌های مختلف، اجازه می‌دهند فنوتیپ‌های مختلف ایجاد شوند. برای مثال، برخی سلول‌های توموری، طی موتاسیون، متاستاتیک می‌شوند. برخی سلول‌ها هم بسیار بزرگ می‌شوند و آنژیوژنز (رگ‌زایی) را برای ادامه رشد خود، آغاز می‌کنند.

پس کارسیوژنز یک فرایند multi step (چند مرحله‌ای) است و در هر دو سطح فتونیبی و ژنوتیپی ایجاد می‌شود.

در سطح فنوتیپی: یک نئوپلاسم بدخیم (توده سرطانی)، چندین نشانه فنوتیپی مثل رشد فزاینده، تهاجم موضعی، توانایی در ایجاد

جزوه ۹۴: سرطان یک فرایند multi steps است یعنی تنها یک تغییر به معنی بروز سرطان نیست و عوامل گوناگونی نظیر تغییرات هسته، سیتوپلاسم و غیره (مجموعه تغییراتی در سطوح مختلف) در فرایند شکل‌گیری سرطان دخیل‌اند.

رایبیز: اغلب آنکوژن‌های شناخته شده، فاکتورهای رونویسی، پروتئین‌های تنظیم‌کننده رشد یا پروتئین‌های مرتبط با بقای سلول و تعاملات سلول-سلول و سلول-ماتریکس را رمزگذاری می‌کنند.



همان‌گونه که در تصویر بالا (سیکل سلولی) می‌بینید، فاکتورهای رشد روی رسته‌های خود بر سطح سلول قرار گرفته و مبدل‌های سیگنال (signal transducers) را فعال می‌کنند. سیگنال‌ها به هسته رفته، فاکتورهای رونویسی فعال شده و تکثیر و میتوز رخ می‌دهد. ژن‌هایی که آپتوز را تنظیم می‌کنند نیز بر رشد اثرگذارند.

بنابراین اگر در هر کدام از این اجزای سیکل سلولی تغییر ایجاد شود، سیگنالینگ رشد دچار اختلال می‌شود.

پروتئین‌ها به روش‌های مختلفی منجر به ایجاد تومور می‌شوند:

الف) افزایش بیان فاکتورهای رشد: در سلول‌های طبیعی، اکثر فاکتورهای رشد محلول، توسط یک نوع سلول ساخته شده و روی سلول مجاور اثر می‌گذارند تا تکثیر را تحریک کنند (عملکرد پاراکرینی).

سلول‌های سرطانی، در دو صورت به خودکفایی در رشد می‌رسند:

۱- سنتز همان فاکتورهای رشدی که به آن پاسخ می‌دهند؛ مثال:

گلیوبلاستوما (نوعی تومور کشنده مغزی): سلول‌های توموری، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) ترشح کرده و رسته‌پور PDGF را بیان می‌کنند.

"بلاست" به جوان بودن سلول منشأ اشاره دارد. نام گلیوبلاستوما، یک میسئونر است.

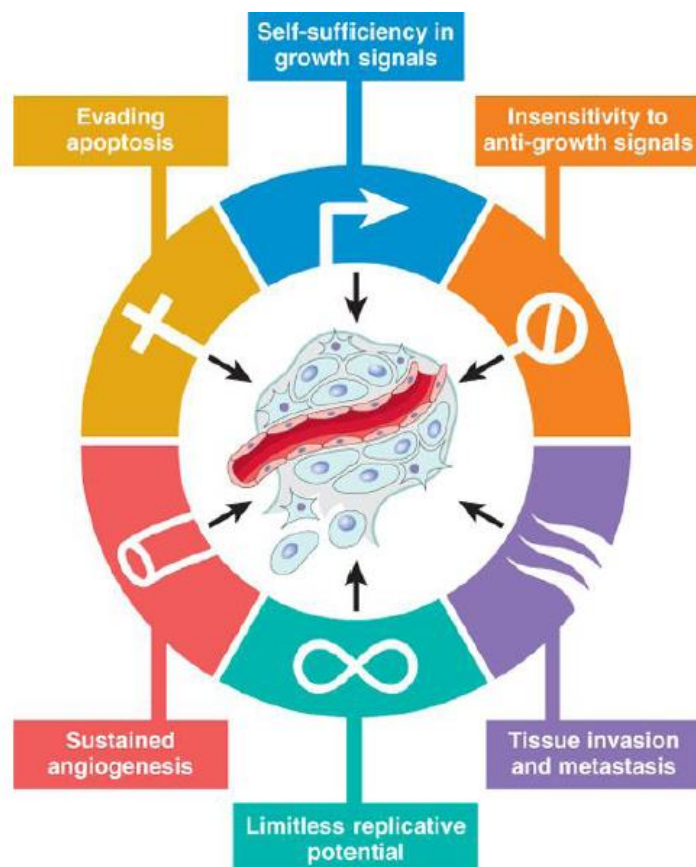
سارکوما: در سارکوماها (تومورهای بدخیم بافت نرم)، هم فاکتور رشد تغییردهنده آلفا ($TGF-\alpha$) و هم رسته‌پورهایش تولید می‌شوند.

۳- توانایی تهاجم و متاستاز

۴- عدم محدودیت در replication

۵- آنژیوژنز مداوم

۶- فرار از آپتوز

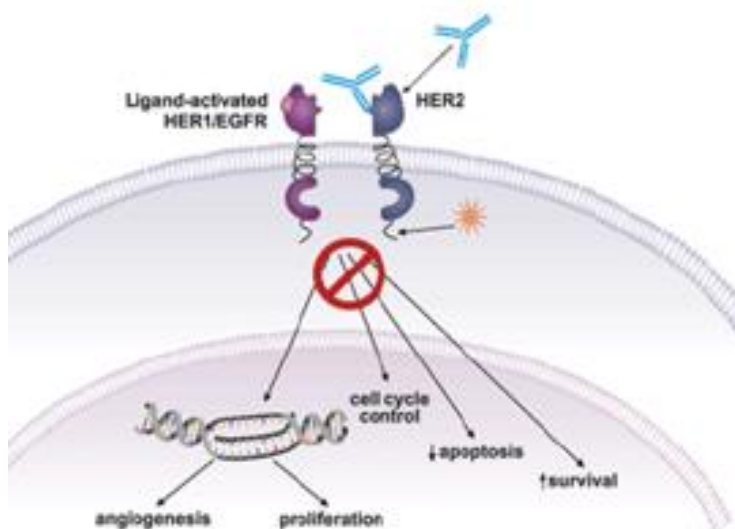


حال می‌خواهیم به توضیح هر کدام از این مسیرها (ژن‌های دخیل در سرطان) بپردازیم.

دسته اول: آنکوژن‌های حاصل از پروتئین‌های آنکوژن‌ها

اولین ویژگی یک تومور بدخیم، خودکفایی (self-sufficiency) در مسیر growth signaling بوده و بیشترین ژن‌هایی که در این مسیر، دستخوش تغییر می‌شوند، پروتئین‌های آنکوژن هستند که در صورت موتاسیون یا بیان بیش از حد، به آنکوژن تبدیل می‌شوند. پروتئین‌های آنکوژن، ژن‌های سلولی طبیعی هستند که در تنظیم رشد مؤثرند. آنکوژن‌ها در اثر فعال شدن پروتئین‌های آنکوژن ایجاد شده و به رشد نامحدود منجر می‌شوند.

پزشکی Bench of bedside: استفاده مستقیم از نتایج آزمایشگاهی برای یافتن درمان جدید



ج) پروتئین‌های مبدل سیگنال: RAS

سردسته ژن پروتئین‌های signal-transducing، ژن RAS (آنکوژن RAS) است. پروتئین‌های طبیعی RAS، بین یک حالت انتقال سیگنال برانگیخته و یک حالت خاموشی، تغییر فعالیت می‌دهند. پروتئین غیرفعال RAS حاوی یک مولکول دوفسفاته (GDP) است که اگر یک فسفات به آن اضافه شود (GTP)، در اثر تغییر شکل فضایی، فعال می‌شود.

توضیح شکل صفحه بعد: در صورت اتصال فاکتور رشد به رسپتورش روی غشا، پروتئین متصل به رسپتور (bridging protein) فعال می‌شود. این پروتئین به پروتئین دیگری به نام RAS متصل است و بعد از فعال شدن، RAS را نیز فعال می‌کند. RAS در اثر فعال شدن، از حالت GDP به حالت GTP تبدیل می‌شود. بعد از آن که RAS فعال شد، از دو مسیر آبشار میتوژنیک MAPکیناز (کیناز RAF-mitogen-activated protein) و PI3K وارد شده و در نهایت در هسته باعث فعال شدن بیان ژن MYC می‌شود که یک ژن رونویسی است.

بلافاصله آنزیم هیدرولاز GTPase (گوآنوزین‌تری‌فسفاتاز)، با تبدیل GTP به GDP، RAS را به فرم غیر فعال آن تبدیل می‌کند. فعالیت این آنزیم توسط خانواده‌ای از پروتئین‌های GTPase activating (GAPs) تقویت می‌شود که به عنوان

۲- میان‌کنش با استروما: در برخی موارد، سلول‌های توموری سیگنال‌هایی به منظور فعال کردن سلول‌های طبیعی درون استرومای حمایت‌کننده می‌فرستند که آن‌ها (و نه خود سلول‌های توموری) فاکتورهای رشد ارتقای رشد تومور را ترشح کنند.

ب) افزایش بیان رسپتورهای فاکتورهای رشد یا جهش در آن‌ها:

پروتئین‌های رسپتوری حاصل از ژن‌های جهش‌یافته، حتی در غیاب فاکتور رشد محیطی، سیگنال‌های میتوژنیک مداوم را به سلول‌ها مخابره می‌کنند و در نتیجه، رونویسی در هسته فعال می‌شود.

بیان بیش از حد رسپتورهای فاکتور رشد، از موتاسیون نیز محتمل‌تر است. بنابراین سلول‌های سرطانی نسبت به سطوح فاکتور رشدی که به طور طبیعی، تکثیر را آغاز نمی‌کنند، حساسیت بسیار بالایی دارند. این اتفاق به دلیل تقویت ژن (gene amplification) مربوط به رسپتورهاست.

مثال: رسپتورهای فاکتور رشد اپی‌درمال (EGF):

ERBB1 (مهم‌ترین رسپتور EGF) در ۸۰٪ کارسینوماهای سلول سنگفرشی ریه، ۵۰٪ گلیوبلاستوماها و ۸۰ تا ۱۰۰ درصد تومورهای اپی‌تلیالی سر و گردن، بیش از حد بیان می‌شوند (overexpression).

Her2/NEU (ERBB2) در ۲۵ تا ۳۰ درصد کانسره‌های پستان و آدنوکارسینوماهای ریه، تخمدان و غدد بزاقی، افزایش می‌یابد.

سطح بالای پروتئین HER2 در سلول‌های کانسر پستان، منادی پروگنوز ضعیف است.

Target therapy در سرطان‌ها، بر پایه دانستن اساس مولکولی آن‌هاست. همه کانسره‌های پستان از نظر این تقویت ژنی بررسی شده و در صورت تأیید آن، داروی مهارکننده این رسپتور تجویز می‌شود.

اهمیت HER2 در پاتوژنز کانسره‌های پستان:

همان‌طور که گفتیم، با بلاک کردن domain خارج سلولی این رسپتور، توسط آنتی‌بادی‌های anti-HER2 (داروی herceptin)، می‌توان با کانسر پستان مبارزه کرد.

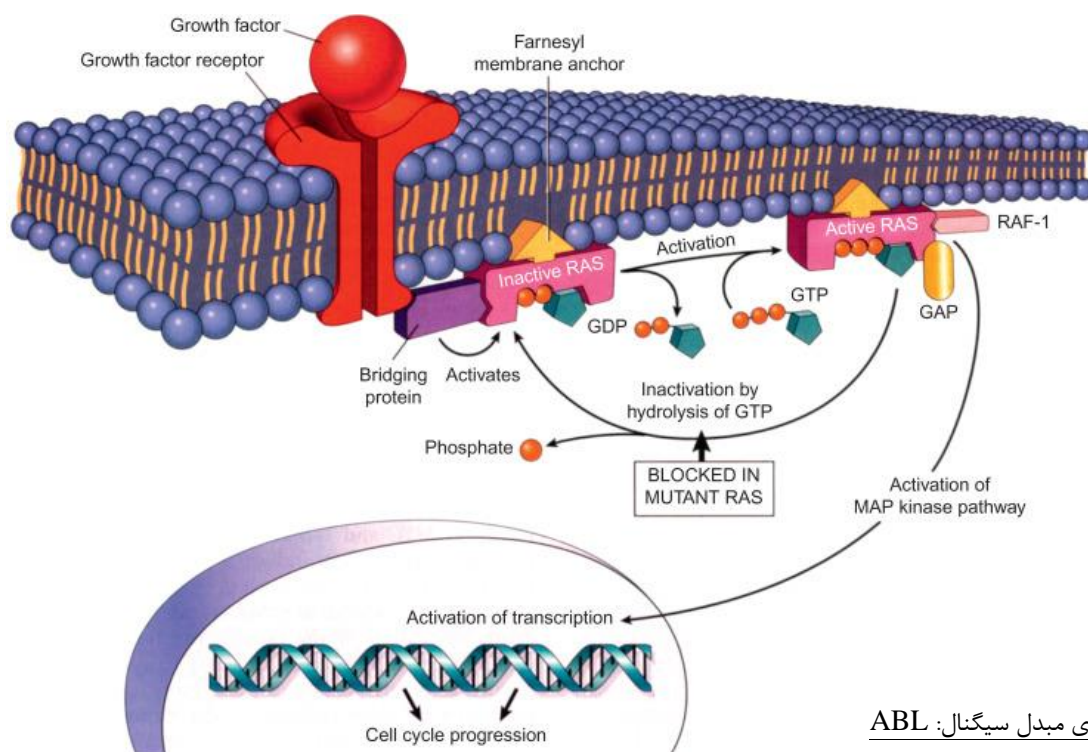
تقریباً ۳۰٪ تمام تومورهای انسانی، حاوی نسخه‌های جهش‌یافته ژن RAS هستند. موتاسیون می‌تواند در کدون‌های مختلف رخ دهد. ممکن است در برخی تومورها مانند تومورهای پانکراس، حتی ۹۰٪ سلول‌های توموری، حاوی ژن‌های RAS جهش‌یافته باشند.

رایبند: ژن RAS (مسئول بیان پروتئین RAS)، شایع‌ترین پروتئین‌کوژن جهش‌یافته در تومورهای انسانی است.

ترمزهای مولکولی سلول عمل کرده و با فعال کردن هیدرولاز مربوطه، از فعال‌سازی خارج از کنترل RAS جلوگیری می‌کند.

اما اگر ژن RAS دچار موتاسیون شود، به آنزیم هیدرولاز جواب نداده و فعال می‌ماند. بنابراین این مسیر داخل سلولی به منظور تکثیر بی‌رویه سلول، مرتباً تکرار می‌شود.

داروهایی که farnesylation را مهار می‌کنند؛ می‌توانند فعالیت RAS را نیز مهار کنند. زیرا قلاب غشایی farnesyl RAS را به غشای داخلی متصل کرده و در فعال کردن RAS نقش دارد.



(د) پروتئین‌های مبدل سیگنال: ABL

در برخی تومورهای بدخیم خونی مانند لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) و برخی لوسمی‌های حاد، فعالیت تیروزین‌کینازی ABL از تنظیم خارج می‌شود. زیرا ژن ABL از مکان طبیعی خود بر روی کروموزوم ۹، به کروموزوم ۲۲، جابه‌جا شده (translocation) و به بخشی از ژن BCR (breakpoint cluster region) الحاق می‌شود. ABL طبیعی روی کروموزوم ۹ به یک ساختار مهارکننده چسبیده است که از فعالیت تیروزین-کینازی خارج از کنترل آن جلوگیری می‌کند. در واقع، پروتئینی که توسط BCR-ABL ساخته می‌شود، مسیر تیروزین‌کینازی و متعاقب آن، مسیرهای دیگری را نیز فعال می‌کند.

پروتئین‌کوژن ABL دارای فعالیت تیروزین‌کینازی است که به فاکتور رشد مربوط نمی‌شود و توسط domainهای تنظیم منفی داخلی، تعدیل می‌شود. ژن ABL روی بازوی بلند کروموزوم ۹ قرار دارد. ژن BCR نیز به طور طبیعی، روی بازوی بلند کروموزوم ۲۲ جای دارد. در صورت شکست کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ در این دو جایگاه و تغییر کروموزوم ۲۲ (که اکنون کروموزوم فیلادلفیا نامیده شده و دو ژن ABL و BCR را در کنار هم دارد)، پروتئین هیبرید BCR-ABL به وجود می‌آید که به صورت بالقوه، دارای فعالیت تیروزین‌کینازی تنظیم‌نشده است و می‌تواند مسیرهای متعددی، از جمله آنباز RAS-RAF را فعال کند.

نقش حیاتی BCR-ABL در تغییرات سلولی، توسط پاسخ قابل توجه بالینی بیمارانی با لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) پس از درمان با یک مهارکننده کیناز الحاق BCR-ABL که imatinib (Gleevec, STI571) mesylate نام دارد، تأیید شده است.

مکانیسم عمل STI571: مهار رشد از طریق مهار فعالیت کینازی

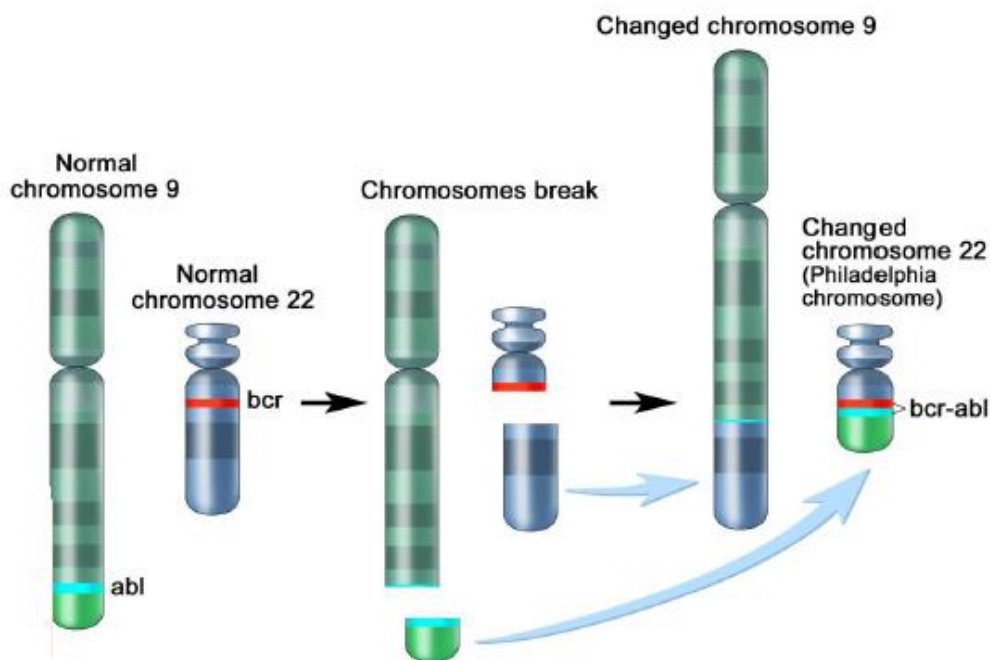
جزوه ۹۴: حاصل ایجاد کروموزوم فیلادلفیا، خروج سلول‌های خونی (در واقع سلول‌های خونی رده میلوئیدی) از حالت عادی خود است که توموری مزمن به نام CML (chronic myelogenous leukemia) تشکیل می‌دهند و معمولاً در افراد میانسال مشاهده می‌شود. محصول ژنی کروموزوم فیلادلفیا، منجر به فعال‌سازی یک تیروزین‌کیناز می‌شود که proliferation سلول‌های خونی را افزایش می‌دهد. برای مهار این تیروزین‌کیناز از دارویی به نام Gleevec استفاده می‌شود.

در Target therapy، پروتئینی که محصول ژن BCR-ABL است را مورد هدف قرار داده و آن را مهار می‌کنند (داروی Imatinib (Gleevec)).

برخی تومورها oncogene addiction دارند یعنی به آنکوژن خود وابسته‌اند. برای مثال، CML به این موتاسیون وابسته بوده و این جابه‌جایی کروموزومی، backbone و شاه‌رگ آن است. اما اگر این شاه‌رگ توسط داروی Gleevec قطع شود، تومور در پاسخ به آن، پروتئینی می‌سازد که دیگر به این دارو پاسخ نمی‌دهد. در نتیجه درمان، دیگر به این راحتی نخواهد بود.

یک سلول دارای ژن BCR-ABL، به دو روش، از تنظیم خارج می‌شود:

- فعالیت نامناسب تیروزین‌کینازی به خودمختاری در رشد منجر می‌شود.
- به طور همزمان، آپوپتوز مختل می‌شود (ABL در سیتوپلاسم حفظ می‌شود).



(و) فاکتورهای رونویسی داخل هسته:

ژن MYC در اکثر تومورهای انسانی دخیل است.

پروتوآنکوژن MYC تقریباً در تمام سلول‌ها بیان شده و وقتی سلول‌های خاموش، سیگنال تقسیم‌شدن را دریافت می‌کنند، پروتئین MYC به سرعت القا می‌شود و سپس سلول به حالت عادی برمی‌گردد (غیرفعال شدن MYC). پس در صورت آنکوژن

خودمختاری در رشد می‌تواند متعاقب موتاسیون‌های مؤثر بر ژن-هایی رخ دهد که رونویسی از DNA را تنظیم می‌کنند: پروتوآنکوژن‌های MYC، MYB، JUN، FOS و REL، بیان ژن‌های پیش‌برنده رشد، مانند سایکلین را تنظیم می‌کنند.

ژن آنکوژنیک MYC می تواند:

- بیان ژن هایی را افزایش دهد که سبب ارتقای پیشروی سیکل سلولی می شوند (سایکلین ها و CDK ها).
- ژن هایی را سرکوب کند که پیشروی سیکل سلولی را کاهش داده یا متوقف می کنند (CDKI ها).

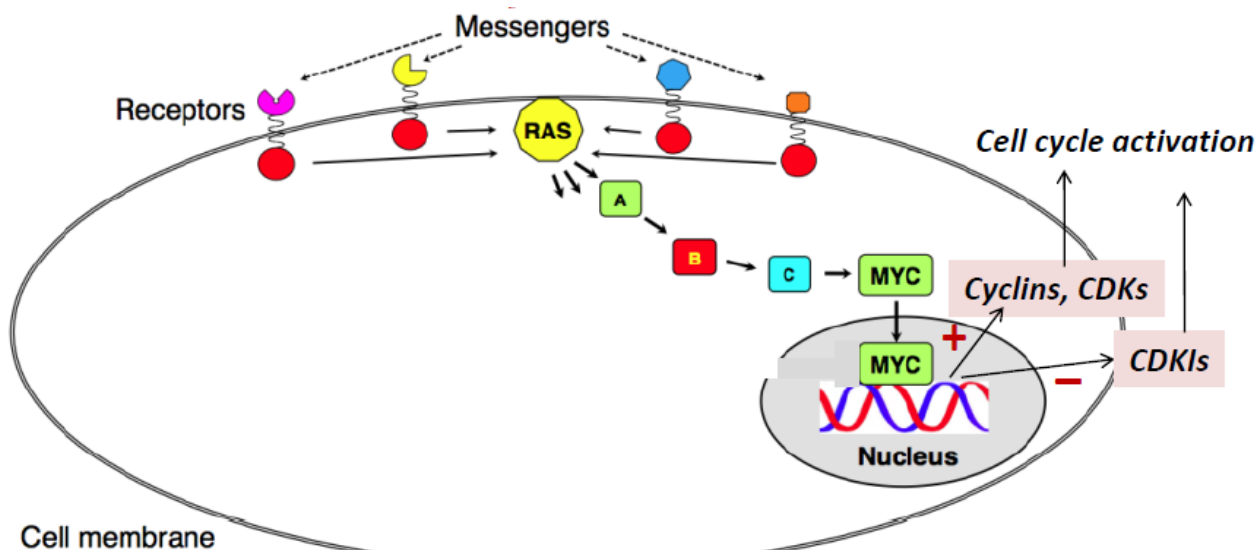
CDK: Cyclin-dependent kinase

اختلال در تنظیم ژن MYC در این موارد دیده شده است: لنفوم بزرگ (یک تومور B-cell)، کانسر پستان، کانسر کولون، کانسر ریه، نوروبلاستوما (از بافت هایی شروع به پیشرفت می کند که سیستم عصبی سمپاتیک را شکل می دهند)

شدن MYC (مثلاً در اثر موتاسیون یا جابه جایی)، رونویسی بی-رویه خواهیم داشت.

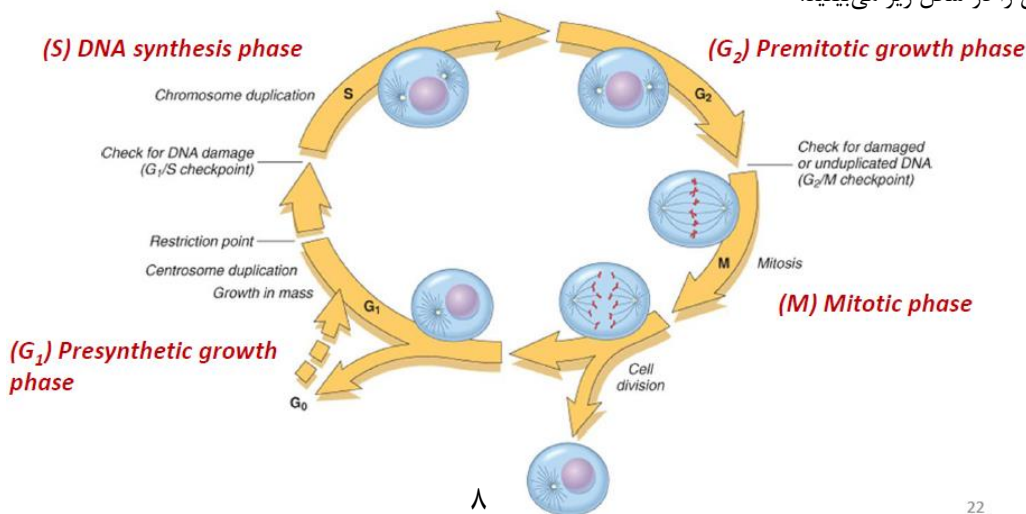
رایبند: پروتئین MYC به عنوان عامل رونویسی عمل کرده و بیان ژن های تسهیل کننده رشد مثل سایکلین را تنظیم می کند. بدتنظیمی ژن MYC که بر اثر جابه جایی (8;14) t می باشد، اتفاق می افتد.

در سلول های طبیعی، با آغاز شدن سیکل سلولی، سطوح MYC به نزدیک سطح پایه افت می کند. اما نسخه های آنکوژنیک ژن MYC با بیان مداوم یا بیش از حد و در نتیجه، تکثیر مداوم مرتبط اند.



ه) سایکلین ها و کینازهای وابسته به سایکلین (CDKs):

سیکل سلولی را در شکل زیر می بینید.



خلاصه خودکفایی در سیگنال‌های رشد:

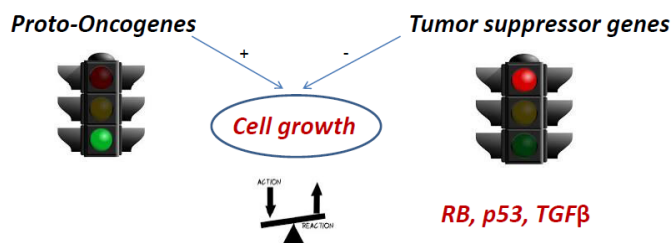
- آنکوژن‌ها: نسخه‌های جهش‌یافته پروتوآنکوژن‌ها که خودمختارانه و بدون نیاز به سیگنال‌های طبیعی پیش-برنده رشد عمل می‌کنند.
- بیان غیر وابسته به محرک فاکتور رشد و رسپتور آن
- موتاسیون‌ها در ژن‌های کدکننده رسپتورهای فاکتور رشد، به بیان بیش از حد یا سیگنالینگ مستقل توسط گیرنده منجر می‌شود.
- موتاسیون‌ها در ژن‌های کدکننده مولکول‌های سیگنالینگ: RAS و ABL
- تولید بیش از حد یا فعالیت تنظیم‌نشده فاکتورهای رونویسی (MYC)
- موتاسیون‌هایی که ژن‌های سایکلین را فعال کرده یا تنظیم‌کننده‌های طبیعی سایکلین‌ها و CDKها را مهار می‌کنند.

دسته دوم: ژن‌های tumor suppressor

هرچند آنکوژن‌ها، پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که رشد سلول را تحریک می‌کنند، فراورده‌های ژن‌های سرکوبگر تومور، ترمزی برای توقف رشد سلولی بوده و اختلال در این ژن‌ها، سبب می‌شود سلول‌ها نسبت به مهار رشد مقاوم شوند و اثرات تحریک‌کننده رشد توسط آنکوژن‌ها غالب شود.

در واقع سیگنال‌های ضد رشد، از دو مکانیسم مکمل یکدیگر می‌توانند جلوی تکثیر سلول را بگیرند:

- ۱- این سیگنال‌ها می‌توانند سبب شوند سلول به فاز G_0 (خاموشی) برود و تا زمانی که دستوری برای رشد به آن نرسیده، در همین فاز باقی بماند.
- ۲- سلول‌ها می‌توانند وارد فاز پس‌میتوزی تمایز یافته شده و توانایی تکثیر خود را از دست بدهند.



سایکلین‌های D, E, A و B به ترتیب حین چرخه سلولی ظاهر شده و به یک یا تعداد بیشتری CDK متصل می‌شوند.

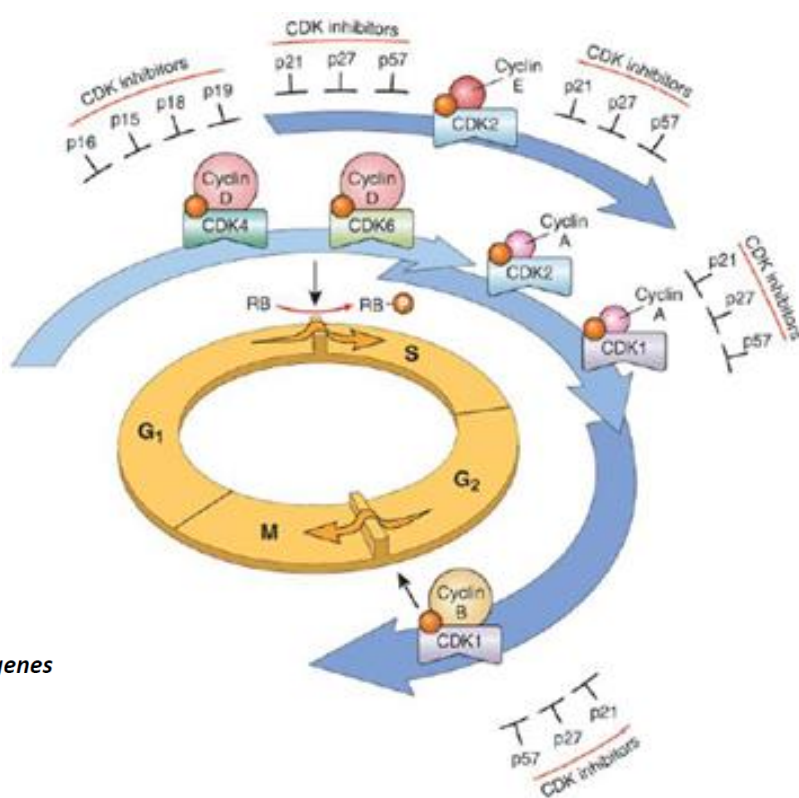
ژن‌های سایکلین D: در بسیاری کانسرها، از جمله آن‌هایی که روی پستان، مری و کبد اثر گذاشته و زیرمجموعه‌ای از لنفوماها، بیش از حد بیان می‌شوند.

ژن CDK4: در ملانوماها، سارکوماها و گلیوبلاستوماها تقویت می‌شود.

سایکلین B و سایکلین E: در برخی نئوپلاسم‌های بدخیم دچار جهش می‌شوند اما نسبت به تغییر ژن‌های سایکلین D و CDK4، نامتداول‌ترند.

CDKIها: با جهش یا خاموشی ژن، در بسیاری کانسرها غیرفعال می‌شوند.

نیازی به حفظ جزئیات و انواع تومورها نیست!



رتینوبلاستوما هستند و در سنین پایین تری نسبت به نوع اسپورادیک آن، مبتلا می‌شوند. کودکان مبتلا، معمولاً به صورت دوطرفه (هر دو چشم) درگیر این بیماری می‌شوند.

نکته: تومورهایی که پسوند "بلاستوما" دارند، معمولاً در دوران کودکی خودشان را نشان می‌دهند.

- در نوع تک‌گیر (اسپورادیک): هر دو جهش در ژن RB، به صورت سوماتیک (نه ارثی) در رتینوبلاست (سلول شبکه) رخ می‌دهد. به این صورت که در طول زمان تحت تأثیر عوامل مختلف تحریکی، یکی از ژن‌های فرزند سالم دچار جهش شده و خاموش می‌شود که البته مشکل خاصی ایجاد نخواهد شد؛ اما اگر بعداً ژن دیگری نیز جهش پیدا کند (خاموش شود) منجر به ایجاد سرطان خواهد شد.

نکته: ۴۰٪ رتینوبلاستوماها خانوادگی و ۶۰٪ تک‌گیر هستند.

نکته: معمولاً استعداد ابتلا به این تومور، به صورت اتوزومال غالب منتقل می‌شود. زیرا به ارث بردن الل معیوب، تنها به یک جهش سوماتیک نیاز دارد تا بیماری بروز پیدا کند.

عملکرد فیزیولوژیک نوع طبیعی این ژن‌ها (wild type) این است که از سرعت رشد سلول بکاهند، موجب تمایز سلول، فعال شدن آپوپتوز یا ترمیم DNA شوند.

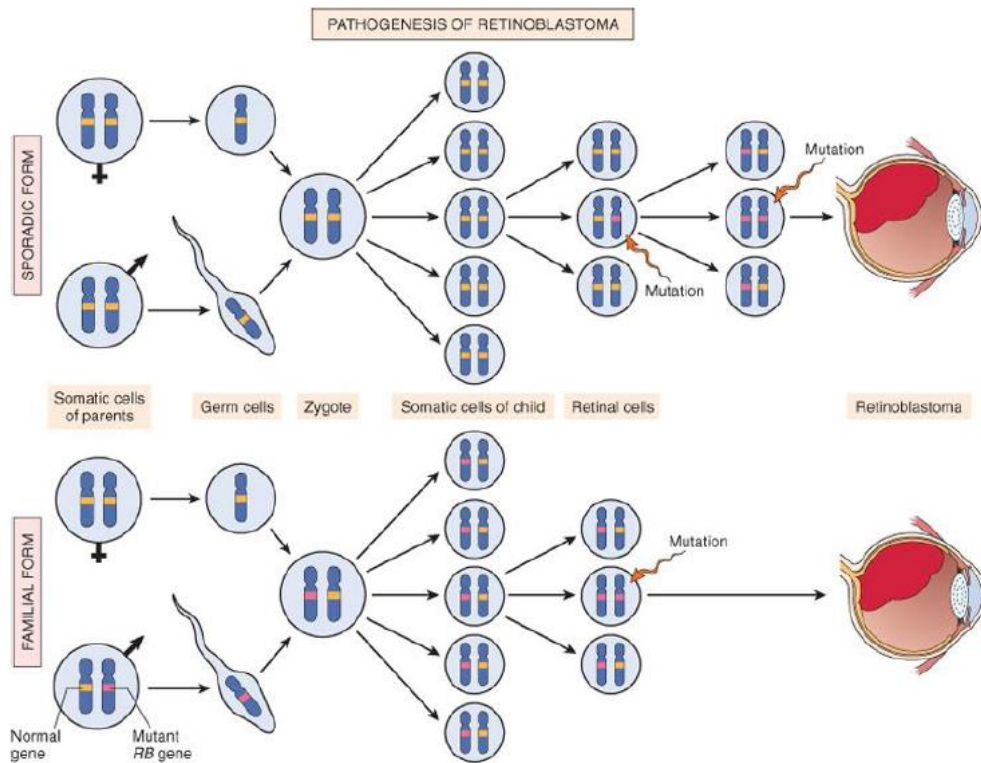
موتاسیون در ژن‌های سرکوب‌گر تومور، با الگوی مغلوب، سبب مقاومت در برابر مهار رشد سلول می‌شود. یعنی برای مهار این ژن‌ها لازم است در هر دو الل جهش رخ دهد (فرضیه دو صدمه نودسون (Knudson) در ۱۹۷۴). اما در مورد آنکوژن‌ها دیدیم که صدمه تنها به یک الل پروتوآنکوژن برای اثر آنکوژنیک آن صدمه کفایت می‌کرد (الگوی غالب).

نظریه Knudson's two hits و رتینوبلاستوما:

غیرفعال شدن هر دو نسخه ژن سرکوب‌گر تومور RB روی کروموزوم ۱۳ (13q14)، به منظور تولید تومور ضروری است.

دو نوع رتینوبلاستوما (تومور ناشایع بدخیم نابالغ شبکه) داریم:

- در نوع خانوادگی: در ابتدا یک الل معیوب ژن، از یک والد به ارث می‌رسد. دومین جهش در یکی از سلول‌های پیش‌ساز شبکه رخ می‌دهد (که از قبل حاوی الل معیوب هستند). کسانی که دارای ژن جهش‌یافته RB هستند، ۱۰ هزار برابر بیشتر از افراد عادی، در معرض ابتلا به



چسبیده است که اجازه نمی‌دهد فاکتور رونویسی E2F رونویسی را در مرحله S آغاز کند.

یک سری فاکتورهای رشد مانند EGF و PDGF، برخی سایکلین‌ها و کینازهای وابسته به سایکلین را فعال کرده (کمپلکس سایکلین D و CDK4&6 و نیز کمپلکس سایکلین E و CDK2) و RB را فسفریله می‌کنند تا E2F از آغوش آن رها شود.

یک سری مهارکننده‌های رشد نیز مانند $TGF-\beta$ ، P53 و غیره، از طریق فعال کردن CKDIها (معروف‌ترین: P16) و متعاقب آن یک سری آنزیم‌ها، فسفرها را از روی RB برمی‌دارند تا هایپرفسفریله نشود.

سلول برای سرطانی شدن باید سریعاً از مرحله G_1 به مرحله S برود و برای این کار، راه‌های زیادی پیش رو دارد. برای مثال، RB جهش‌یافته دیگر قادر به در آغوش گرفتن E2F نیست یا تنظیم-کننده‌های فسفریلاسیون از کار می‌افتند یا در ژن‌های سایکلین D و CDK4&6 برای بیان بیش از حدشان و p16 برای خاموش شدن آن، جهش ایجاد می‌شود.

بسیاری از ویروس‌های DNAدار مانند HPV، یک سری پروتئین-ها را کد می‌کنند که سبب عبور تنظیم‌نشده سلول از مرحله G_1 به S می‌شود. در مورد ویروس پاپیلومای انسانی، پروتئین E7 به RB متصل شده و جلوی عملکرد آن را می‌گیرد.

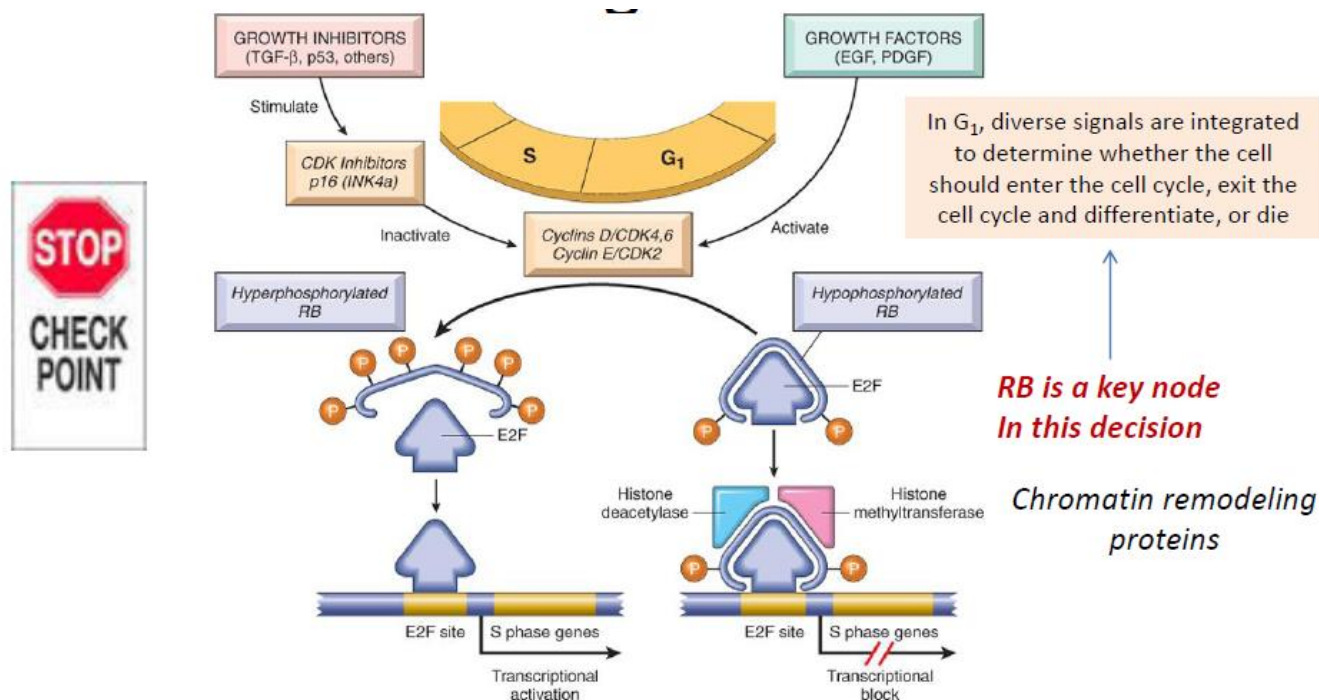
نکته: در حالت تک‌گیر دو جهش باید ایجاد شود؛ اما در حالت خانوادگی یک جهش کافی است.

اگرچه ژن RB اولین بار در بیماری رتینوبلاستوما کشف شد، اما از دست رفتن heterozygosity این ژن، در بروز بسیاری تومورها اثر دارد؛ مانند کانسر پستان، کانسرهای سلول کوچک ریه و سرطان مثانه. همچنین اگر بیماران مبتلا به رتینوبلاستوما از این بیماری جان سالم به در ببرند، در آینده شانس ابتلا به سارکومای بافت نرم، از جمله استئوسارکوما را دارند.

پس دقت کنید که سلول هتروژن در لوکوس RB، نئوپلاستیک نیست. تومورها وقتی ایجاد می‌شوند که سلول برای الل جهش‌یافته، هموزن شود و به بیانی دیگر، heterozygosity ژن RB نرمال خود را از دست بدهد.

الف) ژن RB: حکمران سلول

سلول در سیکل تکثیر خود، از هر مرحله به مرحله بعد، یک دست-انداز یا به اصطلاح، checkpoint دارد. یکی از آن‌ها در مرحله G_1 به S قرار دارد. به RB، حکمران (governor) سلول گفته می‌شود. زیرا اجازه ورود به مرحله S توسط این پروتئین داده می‌شود. پروتئین RB در حالت هایپوفسفریله خود، یک فاکتور رونویسی به نام E2F را در آغوش گرفته است و از طرف دیگر به فاکتورهای بازسازی کروموزوم (هیستون داستیلاز و هیستون متیل ترانسفراز) هم



اگر ژن p53 دچار موتاسیون شود، سلول با وجود DNA آسیب- دیده می‌تواند به تکثیر خود ادامه دهد. نتیجه آن، ایجاد توموری است که موتاسیون‌های فراوانی در آن دیده می‌شود.

در بیش از ۷۰٪ سرطان‌های انسانی (اسلاید: بیش از نصف)، نقص در ژن p53 دیده می‌شود و در باقی سرطان‌ها، ممکن است ژن‌های مرتبط با آن دچار موتاسیون شوند. تقریباً در انواع سرطان‌ها از جمله در کارسینومای ریه، کولون و پستان که سه علت اصلی مرگ- ومیر ناشی از کانسرها هستند، از دست دادن p53 به شکل هموزیگوت دیده می‌شود.

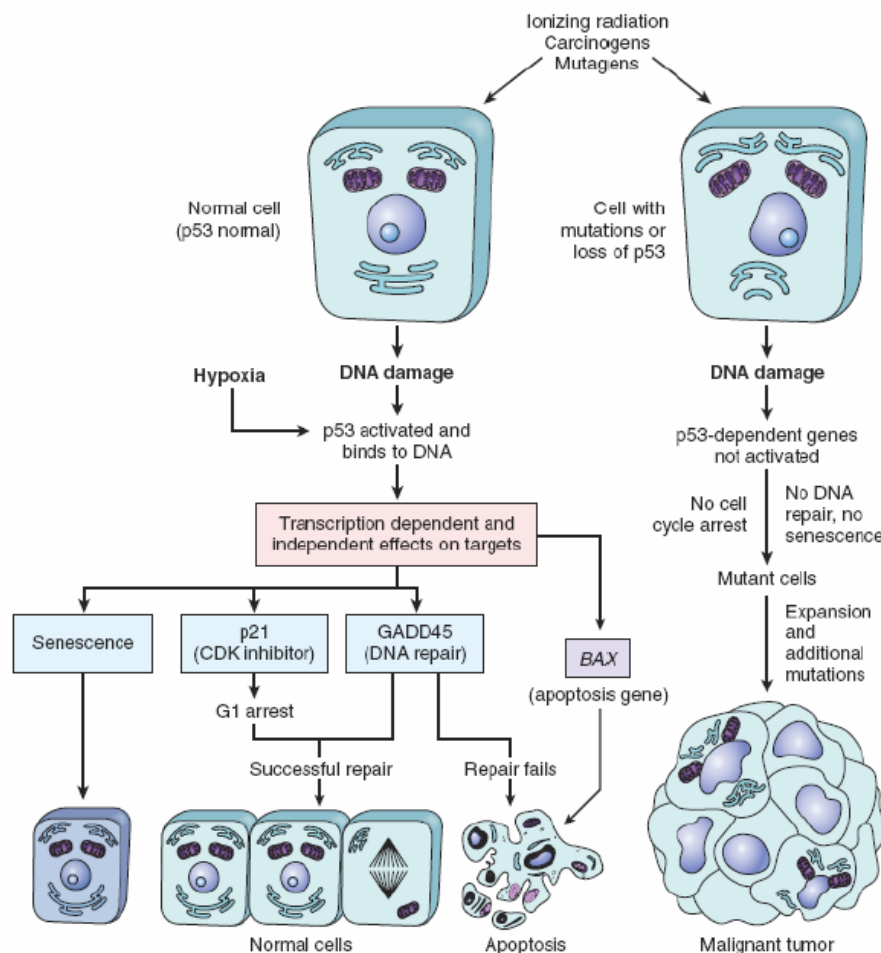
در اکثر موارد، جهش‌هایی که موجب غیرفعال شدن p53 می‌شوند، به شکل سوماتیک رخ می‌دهند (هر دو الل به صورت سوماتیک دچار جهش می‌شوند؛ همانند موارد اسپورادیک رتینوبلاستوما) اما گاهی نیز پیش می‌آید که یک الل موتانت p53 به ارث می‌رسد و الل بعدی به صورت سوماتیک جهش می‌یابد (مانند موارد خانوادگی رتینوبلاستوما). به این حالت اخیر، سندروم لی‌فرومنی یا LFS

✓ سؤال: اهمیت ژن RB (رتینوبلاستوم) در کدام یک از مراحل چرخه سلولی است (پزشکی شهریور ۸۷)؟

۱- S به G₂ ۲- M به G₁ ۳- G₁ به S ۴- G₂ به M
پاسخ: گزینه ۳

ب) ژن p53: نگهدارنده سلول

در یک سلول طبیعی، اگر DNA دچار آسیب شود (به هر دلیلی مانند هایپوکسی، اشعه یا موتاسیون)، p53 متوجه این موضوع می‌شود. p53 در سلول طبیعی بدون استرس، نیمه عمر کوتاهی دارد و MDM2 آن را سریعاً تخریب می‌کند. اما در صورت آسیب DNA، فعالیت p53 ادامه پیدا می‌کند. p53 تکثیر سلول را در G₁ متوقف می‌کند و این arrest را از طریق p21 (یک CDKI) انجام می‌دهد و به سلول سه گزینه می‌دهد: در حالت سکون به سرگیری و دچار aging بشوی، DNA را ترمیم کنی و سنتز خود را ادامه دهی و یا دچار مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) بشوی.



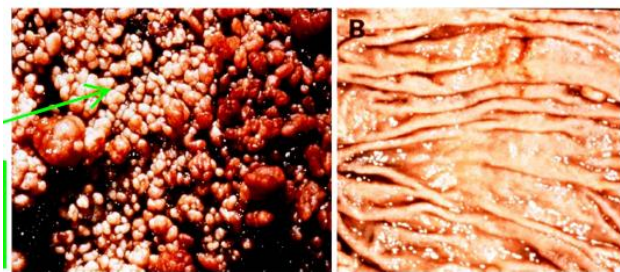
(د) APC (adenomatous polyposis coli):

نام این ژن سرکوبگر تومور از سندروم پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP) گرفته شده است.

✱ **تمرین (homework):** در مورد ژن APC مطالعه کرده و تصویر کتاب در مورد نقش APC در تنظیم پایداری و عملکرد β -catenin از طریق مسیر WNT را به دقت نگاه کرده و توضیح زیر آن را بخوانید.

اگر ژن APC از بین برود، یک عامل رونویسی به نام عملکرد β -catenin در هسته سبب رونویسی می شود.

موارد ابتلای سندروم پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی ۱ در هر ۷۰۰۰ نفر است. در این بیماری یک ژن معیوب APC در germ line به ارث می رسد پس مانند رتینوبلاستوما، الگوی آن اتوزومال غالب است. اگر ژن بعدی دچار مشکل شود، بیماری رخ داده و کولون و رکتوم، مملو از پولیپ های آدنوماتو می شوند. این پولیپ ها تومورهای خوش خیم هستند که gland تشکیل داده اند. بسیاری از آنها خوش خیم هستند اما ممکن است برخی دچار موتاسیون های بیشتر شده و مسیر بدخیمی را در پیش بگیرند. ممکن است بیش از ۱۰۰۰ پولیپ در کولون افراد مبتلا به این سندروم وجود داشته باشد.



ژن های tissue specific cancer:

- موتاسیون ها در ژن APC به کانسره های کولون و موتاسیون ها در ژن BRCA1 به کانسر پستان منجر می شوند.
- برخی از آنها خوش خیم بوده اما برخی نیز دچار موتاسیون های بیشتر می شوند.

(Li-Fraumeni) می گویند. این بیماران، معمولاً در سن ۵۰ سالگی، با افزایش ۲۵ درصدی احتمال ایجاد تومورهای بدخیم نسبت به جمعیت نرمال مواجه می شوند. این افراد می توانند دچار تومورهای متعدد از جمله سارکوماها، کانسر پستان، لوسمی و تومور مغزی بشوند. همچنین گفتیم کسانی که یکی از ال های معیوب را به ارث می برند، نسبت به کسانی که هر دو ال در آنها به صورت سوماتیک دچار موتاسیون می شوند، در سنین پایین تری تومور را بروز می دهند.

p53 نیز می تواند همانند RB، با اتصال به یک سری از پروتئین های ویروس های DNA دار مانند HPV، غیرفعال شود.

جزوه ۹۴: ژن سازنده p53، مهم ترین ژن تومور ساپرسور در انسان است.

✓ **سؤال:** کدام یک مهم ترین ژن مهارکننده تومورها در انسان محسوب می شود؟

۱- p53 ۲- RB ۳- NF-1 ۴- NF-2

پاسخ: گزینه ۱

✎ **نکته:** استاد p53 را یکی از ژن های سرکوبگر تومور معرفی کردند؛ در صورتی که در جزوه ۹۴، این ژن در دسته ژن های تنظیم کننده ترمیم DNA قرار داده شده است.

(ج) ژن TGF- β (Transforming Growth Factor- β):

TGF- β یک مهارکننده تکثیر سلولی است که این کار را از دو طریق انجام می دهد:

- فعال سازی CDKI ها
- سرکوب ژن های پیش برنده رشد (c-MYC, CDK2, cycline A/E و CDK4)

در ۱۰۰٪ کانسره های پانکراس و ۸۳٪ کانسره های کولون، حداقل یک جزء از مسیر TGF- β دچار جهش شده است.

در بسیاری از تومورها، مانند تومورهای کولون، معده و اندومتر رحم، رسپتور TGF- β دچار جهش شده و در برخی تومورها مانند سرطان پانکراس، ژن SMAD4 که مبدل سیگنال TGF- β است، غیر فعال می شود.

پس می بینید که سرطان، یک پدیده multi steps است و نیاز به موتاسیون های فراوان دارد. ژن های اصلی که موتاسیون های آنها در بسیاری کانسرها دیده می شود نیز توضیح داده شدند.

کسانی که مبتلا به پلیپوزیس هستند، حتماً زیر ۴۰ سال دچار کانسر کولون می شوند. به همین دلیل، آنها را total colectomy می کنند تا از سرطان جلوگیری شود.

این مسیر در ۷۰٪ سرطان های تک گیر کولون نیز پیش گرفته می شود. فقط با این تفاوت که هر دو ال APC به صورت سوماتیک از بین می روند.



سلول های اپیدرمال در کنار هم قرار می گیرند و صفحه های تشکیل می دهند. کنار هم قرار گرفتن سلول ها موجب مخابره شدن یک سری پیام ها مابین شان می شود. سلول ها به واسطه پروتئین های کادهرین کنار هم قرار می گیرند. وقتی این سلول ها به مقدار کافی کنار هم قرار گرفتند، دیگر نمی توانند رشد کنند و این پیام های داخل سلولی از رشد ممانعت می کند. این ممانعت از رشد به واسطه محصول ژنی نوروفیبرومین (NF2) رخ می دهد.

این محصول ژنی، کادهرین ها را تنظیم می کند. از جمله مهم ترین کادهرین ها، E-کادهرین است که اجازه رشد بیش از حد به سلول های اپی تلیال را نمی دهد. نوروفیبرومین در واقع یک تومور ساپرسور است و متعاقباً در صورت وجود مشکل در این ژن و محصول آن، سلول ها به این مهار دیگر پاسخ نخواهند داد و ممکن است یک توده ایجاد کنند.

در شکل زیر، گام به گام بودن کانسر را مشاهده می کنید.

در افرادی که ژن APC یا بتاکاتنین معیوب بوده و به FAP مبتلا هستند، تعداد زیادی پولیپ در کولون دیده می شود. سپس ممکن است طی زمان، متحمل موتاسیون های دیگری شده و به کارسینوما مبتلا شوند. در این شکل، این طیف از اپی تلیوم طبیعی تا کارسینوما و متاستاز نشان داده شده است. برای مثال اگر RAS یا BRAF دچار اشکال شوند، آدنوما تشدید می شود. همچنین در اثر موتاسیون در ژنی روی بازوی بلند کروموزوم ۱۸، دیسپلازی آدنوما پیشرفت می کند. در نهایت، ژن P53 دچار مشکل می شود که کارسینوما بروز پیدا می کند.

جزوه ۹۴: مهار تماسی:

این مهار در اثر تماس ایجاد میشود که خود به دو دسته تقسیم می شود: ژن های APC و NF (نوروفیبرومین)

با اتصال سیگنال رشدی به رسپتورش در سطح سلول (WNT)، شاهد هایپر فسفریله شدن محصول APC و رهایی فاکتور رونویسی β-catenin خواهیم بود.

افراد مبتلا به FAP، در سن پایین تر سرطان کولون می گیرند. پزشک برای پیشگیری از سرطان به صورت پروفیلاکسی، این پولیپ ها را بر می دارد.

در حالت اسپورادیک، ژن مذکور در طول زندگی فرد سالم دچار موتاسیون می شود. در ۷٪ سرطان های کولون اسپورادیک، موتاسیون در APC رخ می دهد.

نوروفیبرومین:

این دسته ژن ها در بیماری نوروفیبروماتوزیس دخیل بوده و بیشتر در سلول های اپیدرمال مطرح می شوند. همان طور که می دانید

دسته چهارم: ژن های القاگر آپوپتوز

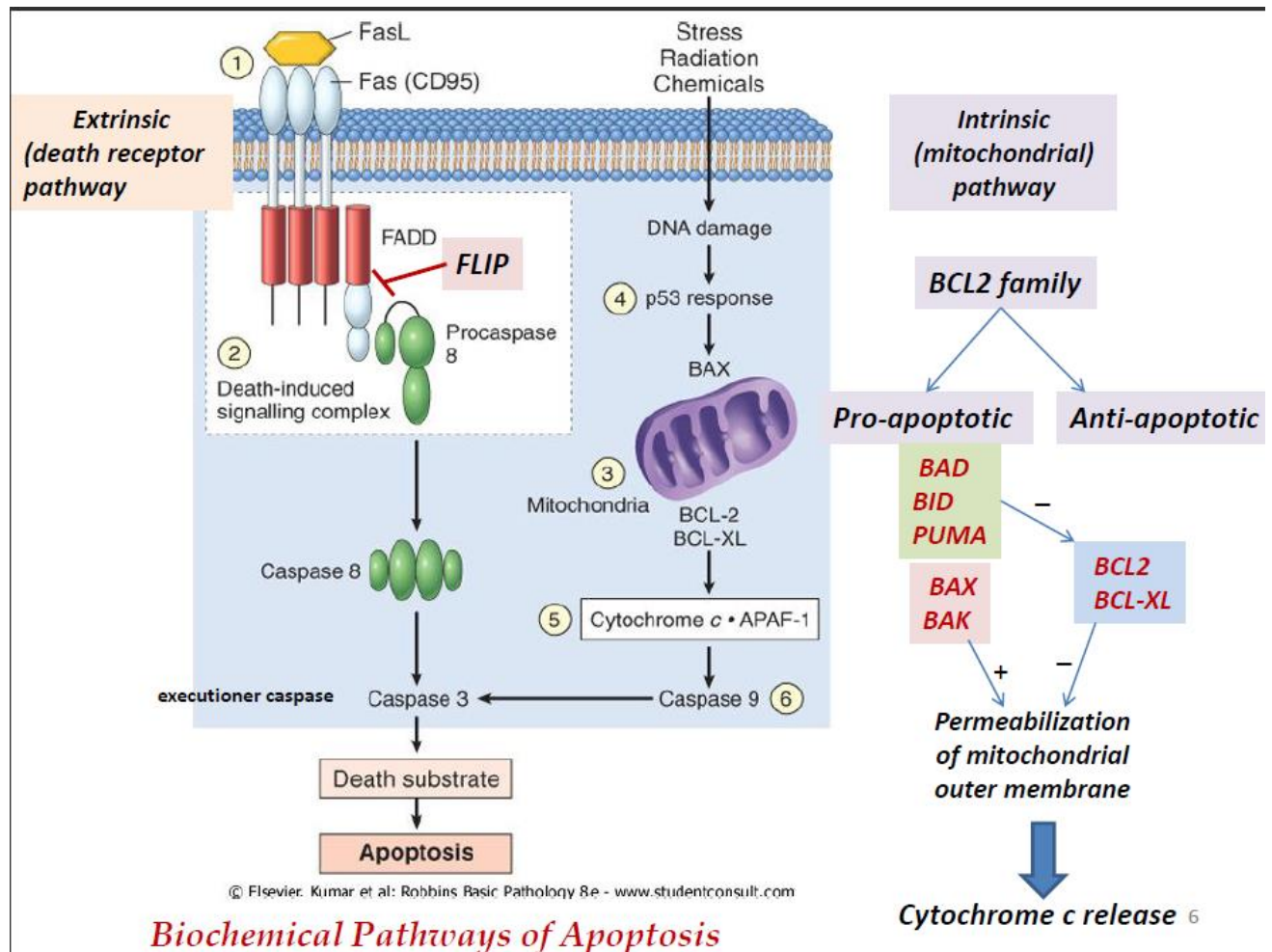
در کانسرها، گریز از آپوپتوز (evasion of apoptosis) دیده می شود.

شکل زیر، مکانیسم های فرار از آپوپتوز در تومورها را به صورت خلاصه نشان می دهد.

همان طور که می بینید، از طریق گیرنده CD95 و القای آسیب DNA، مسیر آپوپتوز شروع می شود و مکانیسمی که سلول های توموری برای فرار از آپوپتوز به کار می برند، با شماره های ۱ تا ۶ نشان داده شده اند. مانند کاهش بیان Fas (CD95) برای جلوگیری از اتصال Fas Ligand به آن (برای مثال در کارسینومای سلول های کبدی)، غیر فعال شدن کمپلکس سیگنالینگ القای مرگ از طریق افزایش بیان FLIP (پروتئینی که به این کمپلکس متصل شده و از فعال سازی کاسپاز ۸ جلوگیری

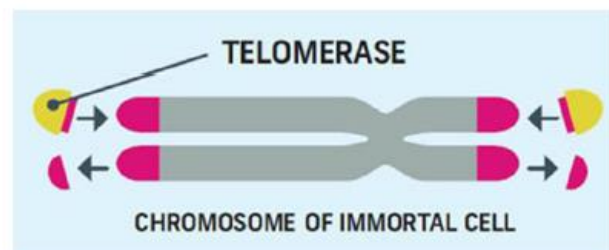
می کند)، کاهش خروج سیتوکروم C به دلیل تنظیم افزایشی Bcl-2 (برای مثال در ۸۵٪ لنفوم های follicular B-Cell به دلیل جابه جایی بین کروموزوم ۱۴ و ۱۸ (t(14:18))), کاهش سطوح BAX (الفاکننده آپوپتوز) به دلیل از دست رفتن p53 و از دست رفتن APAF-1 که مسیر میتوکندریایی سیتوکروم C را مهار می کند و مقاومت در برابر آپوپتوز ناشی از p53 ایجاد می کند (برای مثال در ملانوما) و تنظیم افزایشی مهارکننده های آپوپتوز.

یادآوری: پروتئین های خانواده BCL2 می توانند پروآپوپتوتیک (مانند BAD, BID, BAX و PUMA که مهارکننده های BCL2 و BCL-XL هستند و نیز پروتئین های BAX و BAK که سبب رهائش سیتوکروم C از میتوکندری و به راه افتادن آبشار آپوپتوز می شوند) یا آنتی آپوپتوتیک باشند (مانند BCL2 و BCL-XL که رهائش سیتوکروم C را مهار می کنند). در سلول های توموری، کار پروآپوپتوتیک ها دچار اختلال شده و بیان آنتی آپوپتوتیک ها افزایش می یابد.



سلول توموری برای فرار از این پدیده (شکست و الحاق منجر به مرگ سلولی و بحران میتوزی)، تلومراز را فعال می کند تا از کوتاه شدن تلومر جلوگیری کند. تلومراز در اکثر سلول های سوماتیک غایب است یا سطح پایینی دارد اما در سلول های زایا فعال است.

در ۸۵ تا ۹۵٪ از سرطان ها، سطح تلومراز فعال، بالاست. تلومراز، قطعه تلومری جدا شده را به جای خود می چسباند تا تلومر کوتاه نشود.



رگ زایی پایدار (sustained angiogenesis)

اکثر تومورهای انسانی، برای مدت سال ها، کوچک (در حد یکی دو میلی متر) و in situ می مانند تا سوئیچ آنژیوژنیک، به این مرحله خاموشی عروقی پایان دهد و تومور رگ دار شود.

از آن جایی که مانند بافت های طبیعی، سلول های توموری نیز به اکسیژن و غذا و دفع مواد زائد نیاز دارند و حداکثر از فاصله یکی-دومیلی متری می توانند مواد لازم را به طریقه انتشار از عروق دریافت کنند، رگ دار شدن تومور (چه خوش خیم و چه بدخیم) برای رشد آن حیاتی است.

عروق جدید می توانند از مویرگ های قبلی جوانه بزنند (Angiogenesis) یا سلول های اندوتلیال از مغز استخوان فراخوانده شوند (Vasculogenesis).

عروق توموری معمولاً غیرطبیعی اند و می توانند دارای نشت یا متسع باشند و به صورت تصادفی، به هم متصل شده باشند.

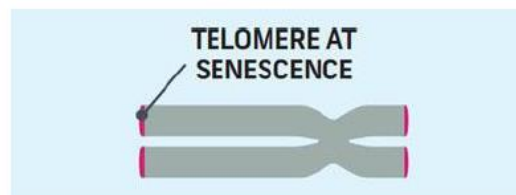
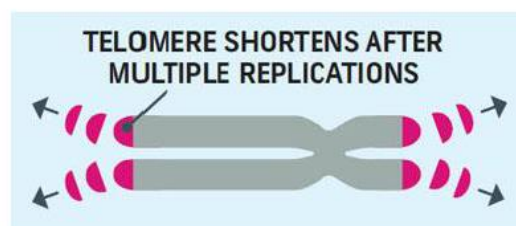
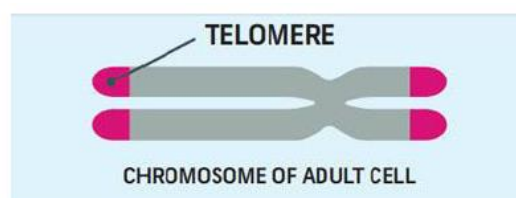
رگ دار شدن تومور، اثر دوگانه بر رشد تومور دارد. یکی اینکه، پرفیوژن، مواد غذایی و اکسیژن را تأمین می کند و یکی هم این که سلول های اندوتلیال با ترشح یک سری مواد، رشد تومور را تحریک می کنند.

ظرفیت تکثیری نامحدود (limitless replicative potential)

اکثر سلول های طبیعی انسان، ظرفیت ۶۰ تا ۷۰ تقسیم دوتایی دارند و پس از آن، به مرحله پیری (senescence) بدون تقسیم وارد می شوند.

علت این پدیده، کوتاه شدگی تلومرها در انتهای کروموزوم ها طی هر مرحله تقسیم است.

p53 این کوتاه شدگی را به عنوان DNA damage شناسایی می کند و به سلول، اجازه میتوز نمی دهد.



اگر p53 یا PB یا سایر عوامل checkpoint درست کار نکنند، در صورت کوتاه شدن تلومرها، انتهاهای این کروموزوم ها به هم چسبیده و کروموزوم های dicentric ایجاد می شوند. این کروموزوم ها در آنافاز جدا شده، شکست های جدید در DNA دورشته ای و ناپایداری ژنومی ایجاد می شود که نتیجه آن، بحران میتوزی و مرگ سلولی وسیع است.

جزوه ۹۴: به جدا شدن و الحاق مجدد قطعات کروموزوم، break fusion می گویند.

ژن Von Hippel-Lindau (VHL) یک ژن سرکوبگر تومور است. در یک سری سندرومها، VHL دچار موتاسیون می‌شود. این حالت را همراه با سرطان‌های ارثی کلیه، فتوکروموسایتوما در غدد آدرنال (pheochromocytoma)، همانژیوم‌های دستگاه عصبی و کیست‌های کلیوی می‌بینیم.

به دلیل نقش قاطع آنژیوژنز در رشد تومور، محققان به دنبال آن هستند که با مهار آنژیوژنز به تومور ضربه زنند. در حال حاضر، آنتی‌بادی‌های ضد VEGF برای درمان چند نوع تومور استفاده می‌شود.

❑ سؤال: در بررسی بافت سرطان پستان، سلول‌های سرطانی را از نظر محصول یک انکوژن رنگ‌آمیزی کرده‌اند و اکثر آن‌ها رنگ-پذیری شدید در غشای سلول نشان داده‌اند. افزایش بیان کدامیک از ژن‌های زیر محتمل‌تر است (پزشکی شهریور ۹۱)؟

۱- bcl-2 ۲- c-myc ۳- p53 ۴- c-erbB2

پاسخ: گزینه ۴

❑ سؤال: اگر در اثر عوامل موتاژن آسیب DNA داشته باشیم، کدامیک از ژن‌های زیر به ترمیم DNA کمک می‌کند (پزشکی اسفند ۹۱)؟

۱- p53 ۲- Rb ۳- APC ۴- bcl-2

پاسخ: گزینه ۱

❑ سؤال: وقتی که تعداد کروموزوم‌ها مضرب کاملی از وضعیت نصف کروموزوم‌های طبیعی برای سلول‌های مربوط به هر گونه نباشند چه می‌گویند؟ (پزشکی شهریور ۹۶)؟

۱- aneuploidy ۲- Deletion
۳- Mutation ۴- Translocation

پاسخ: گزینه ۱

❑ سؤال: شایع‌ترین پروتوانکوژن موتاسیون‌یافته در تومورهای انسانی، کدام است؟ (دندان پزشکی شهریور ۹۵)؟

۱- HER2 ۲- ABL ۳- MYC ۴- RAS

پاسخ: گزینه ۴

رگ‌دار شدن تومور توسط تعادل بین فاکتورهای آنژیوژنیک و آنتی-آنژیوژنیک کنترل می‌شود. این فاکتورها می‌توانند مستقیماً توسط سلول‌های توموری یا سلول‌های التهابی یا استرومایی تولید شوند.

مثال فاکتورهای آنژیوژنیک (پیش‌برنده آنژیوژنز): فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF)

مثال مهارکننده‌های آنژیوژنز: ترومبوسپوندين ۱ (TSP 1) که توسط سلول‌هایی که p53 طبیعی دارند، القا می‌شود.

در سلول‌های طبیعی، p53 می‌تواند بیان مولکول‌های آنتی-آنژیوژنیک مانند ترومبوسپوندين ۱ را تحریک کرده و بیان مولکول‌های پروآنژیوژنیک مانند VEGF را سرکوب کند. بنابراین از دست رفتن p53 در سلول‌های توموری، محیط مناسب‌تری برای رگ‌زایی تومور فراهم می‌کند.

سلول‌های اندوتلیال تازه‌ایجاد شده، رشد سلول‌های توموری اطراف را با ترشح پلی‌پپتیدهایی مانند فاکتور رشد شبه‌انسولین (IGF)، PDGF، GM-CSF (عامل محرک کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژ) و IL-1 تحریک می‌کنند.

آنژیوژنز نه تنها برای رشد تومور (چه خوش‌خیم و چه بدخیم) ضروری است، بلکه برای متاستاز آن نیز لازم است.

مهم‌ترین عامل آنژیوژنز در تومورها، هایپوکسی است. در شرایط نرمال از نظر اکسیژن‌رسانی، فاکتور رونویسی حساس به اکسیژن یعنی HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α) یوبی-کوئیتینه شده و از بین می‌رود.

در شرایط عدم هایپوکسی، HIF-1 α به پروتئین محصول ژن Von Hippel-Lindau (VHL) متصل می‌شود که سبب می‌شود HIF-1 α غیرفعال و تخریب شود.

اما در شرایط هایپوکسی، کمبود اکسیژن از تخریب HIF-1 α جلوگیری می‌کند. زیرا در این صورت، Von Hippel-Lindau (VHL) قادر به شناسایی HIF-1 α نیست. HIF-1 α به هسته منتقل شده و رونویسی ژن‌های هدف مانند VEGF را فعال می‌کند.

پاتولوژی عمومی



جلسه هفدهم: نئوپلازی (۳)

مدرس: دکتر پناهی

نویسنده: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

دو بار از ماتریکس خارج سلولی و چهار بار از غشای پایه عبور کنند تا متاستاز دهند.

تهاجم به ماتریکس خارج سلولی در ۴ مرحله رخ می‌دهد:

۱- شل شدن سلول‌های توموری

در شکل ستون قبل می‌بینید که سلول‌های اپی‌تلیال توسط پروتئین E-Cadherin به هم متصل شده‌اند. E-کاده‌رین به یک قسمت داخل سلولی به نام β -catenin (یک عامل رونویسی) وصل است که آن را مهار می‌کند. پس کنار هم قرار گرفتن سلول‌ها، یک عامل مهار برای رشد محسوب می‌شود (مهار تماسی). مهار تماسی توسط E-کاده‌رین‌ها اعمال شده و در محیط *in vitro* برای کشت سلول‌های اپی‌تلیالی می‌بینیم که پس از تشکیل یک لایه سلول، تکثیر متوقف شده و توده تشکیل نمی‌شود. برای لق شدن سلول‌ها در حالت توموری، باید عملکرد E-کاده‌رین از بین برود. تقریباً در تمام سرطان‌های اپی‌تلیالی، عملکرد E-کاده‌رین از بین می‌رود که یا در اثر غیرفعال شدن ژن‌های E-کاده‌رین یا جهش به دلیل فعال شدن ژن β -catenin و یا بروز نامناسب عوامل رونویسی SNAIL و TWIST رخ می‌دهد.

جزوه ۹۴: اگر β -catenin آزاد باشد و به E-کاده‌رین متصل نباشد، می‌تواند رونویسی از ژن‌های پیش‌برنده رشد را فعال کند.

✓ **سؤال:** از دست رفتن عملکرد کدامیک از عوامل زیر در اثر کانسره‌های اپی‌تلیال، در مرحله اولیه متاستاز و سست شدن (loosening) سلول‌های توموری نقش دارد (پزشکی اسفند ۹۴)?

- | | |
|---------------------|---------------|
| ۱- Collagen type IV | ۲- VFGT |
| ۳- Laminin | ۴- E-cadherin |
| پاسخ: گزینه ۴ | |

۲- تجزیه موضعی غشای پایه و بافت همبند بینابینی:

سلول‌های تومورال، یک سری آنزیم‌های پروتئولیتیک ترشح می‌کنند یا سبب می‌شوند سلول‌های استرومایی مثل فیبروبلاست‌ها یا سلول‌های التهابی، این پروتئازها را ترشح کنند. چندین خانواده از پروتئازها از جمله متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs)، کاتپسین D (D cathepsin) و فعال‌کننده اورو کیناز پلازمینوژن (urokinase-type plasminogen activator یا uPA) در

در این جلسه در مورد توانایی تهاجم و متاستاز صحبت می‌کنیم.

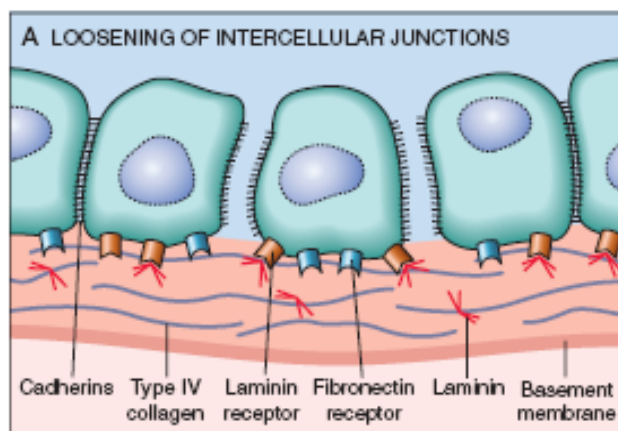
همان‌طور که قبلاً گفتیم، اکثر تومورهای بدخیم می‌توانند گسترش پیدا کنند. این گسترش و انتشار تومور، یک فرایند پیچیده بوده و شامل یک مجموعه از مراحل متوالی است که به آن آبشار تهاجم و متاستاز می‌گویند. این مراحل شامل تهاجم موضعی، گسترش به عروق خونی و لنفاوی، عبور از رگ‌های تازه ساخته شده و خروج از رگ‌ها، تشکیل میکرومتاستاز و رشد میکرومتاستازها و تبدیل آن‌ها به تومورهایی است که از نظر ماکروسکوپی قابل رؤیت باشند. این توالی توسط عوامل مختلفی از جمله عوامل وابسته به میزبان یا تومور، تحت تأثیر قرار گرفته و امکان توقف در هر کدام از این مراحل وجود دارد. این آبشار به دو قسمت تقسیم می‌شود:

۱- تهاجم به ماتریکس خارج سلولی

۲- انتشار عروقی و لانه‌گزینی تومور

تهاجم به ماتریکس خارج سلولی (invasion to ECM):

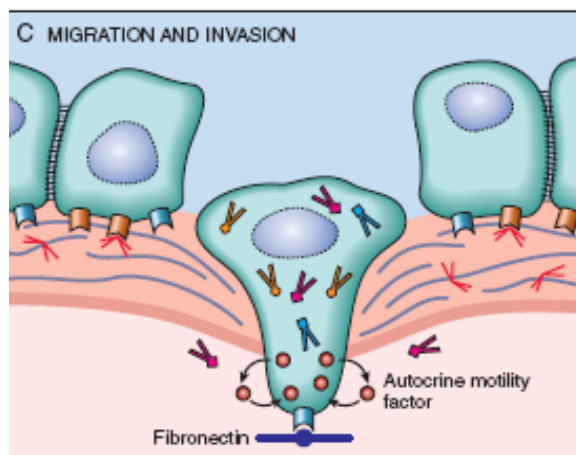
در شکل زیر، سلول‌های اپی‌تلیوم را می‌بینید که روی غشای پایه قرار گرفته‌اند و توسط آن از ماتریکس خارج سلولی (در زیر آن) جدا شده‌اند. هر کدام از این اجزا یعنی ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه از کلاژن، گلیکوپروتئین و پروتئوگلیکان‌های مختلف تشکیل شده‌اند.



سلول‌های توموری باید در چندین مرحله، از غشای پایه اپی‌تلیوم عبور کرده، وارد بافت بینابینی شده، از غشای پایه عروق گذر کرده تا وارد عروق خونی شوند و آمبولی‌های تومورال را به کمک پلاکت‌ها داخل عروق ایجاد کنند. برای متاستاز مجدد به بافت دیگر، باید از رگ خارج شده، از غشای پایه و ماتریکس خارج سلولی عبور کرده تا در بافت جدید رشد کنند. پس سلول‌های توموری باید حداقل،

جزوه ۹۴: برای مثال تجزیه پروتئین‌هایی از قبیل کلاژن ۴ و لامینین توسط MMP-2&9 سبب ایجاد محل‌های اتصال جدید شده و مهاجرت را تحریک می‌کند. این سلول‌ها دائماً آنزیم آزاد می‌کنند تا استروما را حذف کنند و چسبندگی جدید ایجاد می‌شود و نهایتاً با تکرار این فرآیند در بافت پخش می‌شوند.

برای مثال در شکل زیر می‌بینید که این اتصال جدید با فیبرونکتین ECM برقرار شده است و نیز سلول تومورال پروتئین‌هایی به صورت اتوکراین (autocrine motility factor) ترشح می‌کند که به حرکت رو به جلوی سلول کمک می‌کنند. با پیش‌روی سلول به سمت رگ، یک سری کموکاین‌ها، عوامل کموتاکتیک و عوامل رشدی آزاد می‌شوند و اتصالات جدیدی برقرار می‌شود. بنابراین این حرکت بسیار پیچیده بوده و تعاملات زیادی بین سلول توموری با محیط اطرافش را طلب می‌کند.



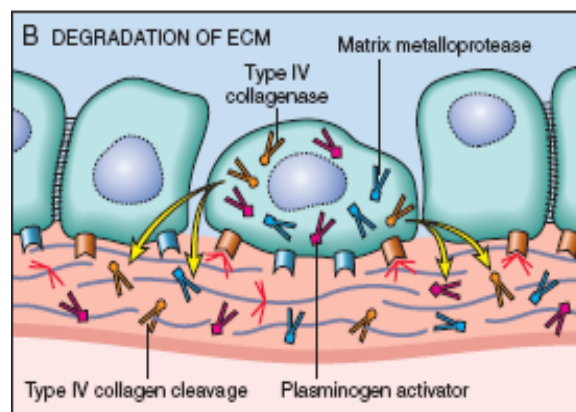
۴- حرکت:

رایبنا: این فرایند پیچیده که روی عملکرد اسکلت سلولی نیز اثر می‌کند، به نظر می‌رسد توسط سایتوکاین‌های مشتق از سلول توموری (عوامل محرک اتوکراین)، فرآورده‌های ناشی از شکستن ماتریکس، عوامل رشد شبه انسولینی و عمل‌کننده‌های پاراکرینی مثل عامل رشد هپاتوسیت و عامل پخش‌کننده (HGF/SCF) انجام می‌گیرد.

جزوه ۹۴: دقت کنید مدلی که ما ارائه می‌دهیم برای سلول‌های اپی‌تلیالی است؛ زیرا این سلول‌ها به هم چسبیده‌اند؛ با یکدیگر interaction دارند و بر غشای پایه قرار گرفته‌اند. مثال این مدل

تهاجم سلول‌های توموری دخیل‌اند. برای مثال، متالوپروتئینازها باعث می‌شوند اجزای نامحلول غشای پایه و ماتریکس بینابینی دچار بازآرایی شوند و یک سری عوامل رشد (growth factors) ایجاد کنند که تهاجم تومور را تنظیم می‌کنند. در واقع محصولات حاصل از تجزیه کلاژن و پروتئوگلیکان‌ها به صورت کموتاکتیک، آنژیوژنیک و تسهیل‌کننده رشد عمل می‌کنند.

در تصویر زیر، این آنزیم‌ها (پروتئینازها) به صورت قیچی نشان داده شده‌اند که برای مثال در حال تجزیه کلاژن و سایر اجزای غشای پایه و ماتریکس خارج سلولی هستند. نتیجه این عمل این است که سلولی که از قبل لق شده است، حرکت کرده و به بافت زیرین خود نفوذ می‌کند.



برای مثال، متالوپروتئیناز ۹ (MMP-9) یک ژلاتیناز است که کلاژن نوع IV غشای اپی‌تلیومی و عروقی را می‌شکند و سبب آزاد شدن VEGF می‌شود. پس همین‌طور که سلول به پیش می‌رود، رگ‌سازی نیز تحریک می‌شود.

۳- تغییر در اتصال سلول‌های توموری به پروتئین‌های ECM

سلول‌های اپی‌تلیالی توسط یک سری لنگرها مثل اینتگرین، لامینین، فیبرونکتین و کلاژن به غشای پایه زیرین خود متصل‌اند. در سلول سالم، در صورت لق شدن سلول در جای خود، سریعاً برنامه آپتوز اجرا می‌شود اما سلول تومورال جلوی آپتوز را می‌گیرد. پس در حالت توموری، پس از شل شدن و ترشح پروتئازها، باید اتصالات جدیدی بین اجزای تجزیه شده و سلول سرطانی ایجاد شود تا این سلول از جای خود حرکت کند.

این که سلول توموری به کدام بافت وارد شود و اجازه رشد در آن بافت را داشته و یا نداشته باشد، به کموکاین‌های مترشحه و گیرنده‌های سلول و آن بافت بستگی دارد.

جزوه ۹۴: این که سلول‌های سرطانی به چه بافتی تهاجم کنند، به بروز مولکول‌های چسبندگی، بیان کموکاین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها و نیز توانایی کلونیزه شدن در آن بافت وابسته بوده که این عوامل بسته به نوع تومور متغیر است.

البته بسیاری از تومورها در مکان‌هایی که بستر عروقی فراوان و وسیع دارند، بهتر رشد می‌کنند؛ مانند کبد و ریه. این بافت‌ها متاستاز بیشتری را دریافت می‌کنند. اما هرگز متاستاز به عضله نداریم زیرا محیط عضله برای رشد سلول‌های تومورال مناسب نیست.

گاهی سلول‌های تومورال به برخی بافت‌ها مانند مغز استخوان و استخوان وارد شده و سالیان سال به صورت میکرومتاستازهای نهفته در آن‌ها باقی مانده و پیشرفت نمی‌کنند. این حالت در برخی کانسرها مانند کانسر پستان و پروستات و ملانوما دیده می‌شود.

جزوه ۹۴: برای ورود به رگ خونی سلول‌های توموری مجدداً باید غشای پایه رگ را پاره کنند و وارد لومن رگ شوند. تعدادی از آن‌ها توسط پلاکت‌ها و لوکوسیت‌ها احاطه شده و تشکیل آمبولی توموری می‌دهند و نسبت به سیستم ایمنی در امان می‌مانند.

رایبنز: این سلول‌ها درون عروق، تشکیل آمبولوس می‌دهند که به آن‌ها تا حدی مصونیت از سلول‌های ضد تومور میزبان را می‌دهد. با این حال اکثر سلول‌های توموری به صورت واحد در خون گردش می‌کنند.

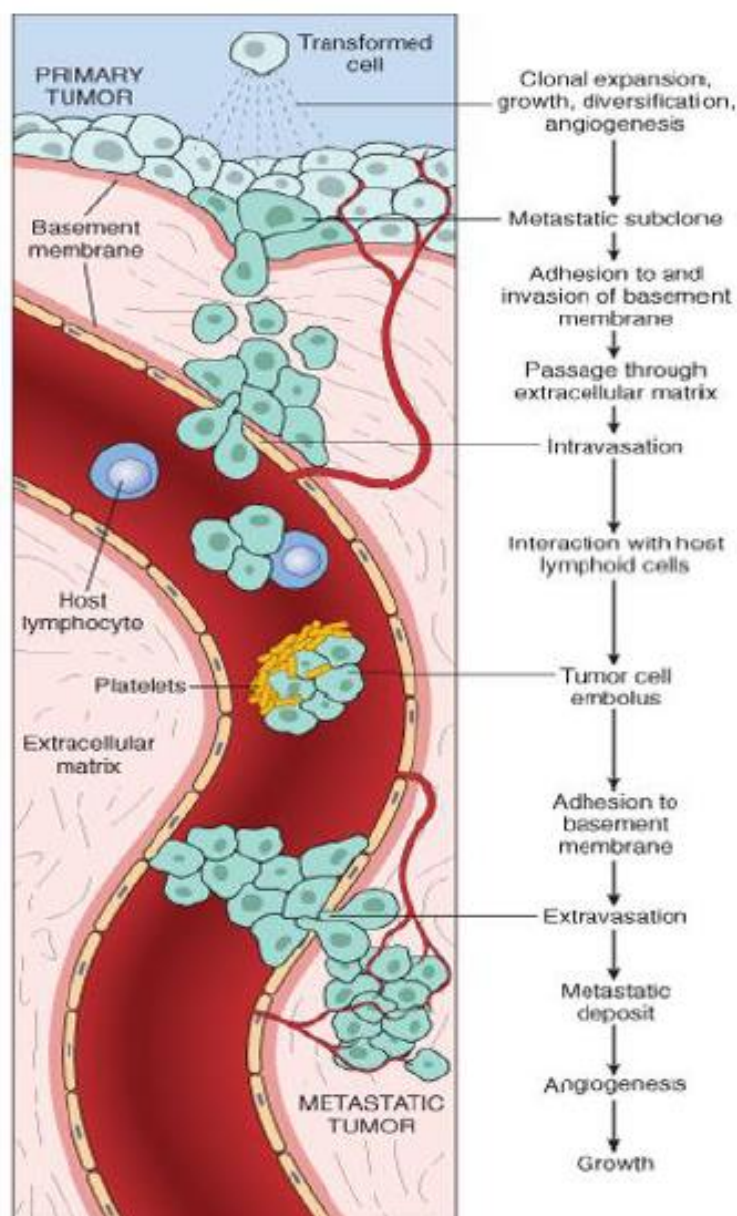
متاستازها یا هماتوژن هستند (در عروق خونی اتفاق می‌افتند) و یا درگره‌های لنفاوی اتفاق می‌افتند. متاستاز در خیلی از مواقع در گره‌های لنفاوی رخ می‌دهد و در staging تومور اهمیت دارد. اکثر تومورها می‌توانند فقط به خون یا فقط به غدد لنفی متاستاز دهند. مثلاً سارکوماها هماتوژن هستند. همه این‌ها به توانایی سلول بستگی دارد که آن هم بسته به موتاسیون‌هایی که در سلول انجام می‌شود، متغیر است. به همین دلیل هیچ یک از کانسرها شبیه هم نیستند (موتاسیون‌های مختلف و پیاپی در سلول‌های سرطانی ایجاد می‌شوند. در واقع ناپایداری ژنومی اولیه جهش‌های دیگر را

می‌تواند به یک اسکواموس کارسینوما یا آدنوما کارسینوما تعمیم یابد.

غشای پایه کلاژن تیپ ۴ دارد و لامینین سلول‌ها به آن می‌چسبند و بینشان هم توسط رشته‌هایی اتصال ایجاد می‌شود.

انتشار عروقی و لانه‌گزینی تومور

تصویر زیر، به اختصار، مراحل آبشار متاستازی را از شل شدن سلول اپی‌تلیالی تا ورود آن به بافت جدید نشان می‌دهد.



حدود ۲۰۰ سال پیش، یک جراح انگلیسی، متوجه شد که سرطان پوست در اسکروتوم به دلیل مواجهه طولانی مدت با دوده بخاری ایجاد می شود. بنابراین گفت که این افراد باید هر روز دوش بگیرند. این، اولین اقدام در مقابل سرطان بوده است.

۱- کارسینوژن های شیمیایی:

اولین دسته موادی که می توانند سبب ایجاد کانسر شوند، عوامل شیمیایی هستند. عوامل شیمیایی به دو دسته تقسیم می شوند:

- ۱- Direct-acting agents
- ۲- Indirect-acting agents

تمام این عوامل، یک سری گروه الکتروفیل دارند که بسیار واکنش-دهنده بوده و به DNA، RNA یا پروتئین ها متصل شده و به سلول آسیب می زند. در صورت اتصال گروه الکتروفیل به DNA، موتاسیون رخ داده و کانسر می تواند ایجاد شود.

رایبیز: همه کارسینوژن ها با اثر مستقیم و قطعی، گروه های الکتروفیل به شدت واکنش دهنده ای دارند که به DNA، RNA و پروتئین ها اتصال می یابند و مستقیماً باعث آسیب DNA شده و در نهایت، منجر به سرطان می گردند.

جزوه ۹۴: مواجهه با بسیاری از کارسینوژن های شیمیایی، وابسته به شغل است؛ مثلاً تماس با آزیست، صنعت رنگسازی، عوامل گیاهی یا بعضی قارچ ها که مواد توکسیک ترشح می کنند (کپک روی خشکبار که دارای سم آفلاتوکسین است). این عوامل می توانند ریسک سرطان را در افراد افزایش دهند.

Direct-acting agents

عواملی که فعالیت مستقیم دارند، نیاز به تغییر متابولیک ندارند و همین طور که مصرف می شوند، می توانند اثر کارسینوژنیک خود را اعمال کنند (نیاز به تغییر متابولیک برای کارسینوژنیک شدن ندارند).

این عوامل، عموماً کارسینوژن های ضعیفی هستند اما اهمیت بالایی دارند زیرا برخی از آنها داروهای شیمی درمانی (مانند عوامل آلکیل کننده (قلیایی کننده)) هستند که برخی از انواع کانسر را به خوبی درمان یا کنترل کرده و یا عودشان را به تأخیر می اندازند (مانند لوسمی، لنفوم، لنفوم هوچکین و کارسینوما تخمدان) اما

سبب می شود). برای مثال آدنوما کارسینوماهای کولون با هم متفاوت اند زیرا به غیر از موتاسیون اصلی آنها که شبیه هم است، موتاسیون های فرعی هم دارند که با هم متفاوت اند. همچنین سارکوماها هیچ علاقه ای به متاستاز به گره لنفاوی ندارند. در حالی که یک عده از تومورهای تیروئیدی به گره لنفاوی متاستاز داده و یک عده نه.

انواع متاستاز:

Seeding: مثل سرطان کولون و تخمدان

لنفاوی: مختص کارسینوم

هماتوژن: مختص سارکوم، مهیب ترین پیامد سرطان، بیشترین درگیری در ریه و کبد

☑ **سؤال:** سرطان کدامیک از ارگان های زیر تمایل بیشتری دارد که به طریقه seeding داخل حفرات بدن منتشر شود (دندان- پزشکی اسفند ۹۰)

۱- مری ۲- پروستات ۳- تخمدان ۴- سلول های توبول کلیه

پاسخ: گزینه ۳

مبحث کارسینوژنز چند مرحله ای و پیشرفت سرطان (صفحه ۴ جزوه ۹۴) و مطالب صفحه ۵ جزوه ۹۴ مربوط به اتیولوژی سرطان (عوامل کارسینوژنیک) توسط استاد تدریس نشدند. در صورت علاقه به مطالعه، به صفحات ۴ و ۵ جلسه هفدهم جزوه ۹۴ مراجعه کنید.

اتیولوژی سرطان:

عوامل کارسینوژنیک

برای ایجاد کانسر، به یک آسیب ژنتیکی غیرکشنده نیاز است. یک سری عوامل بیرونی (ریسک فاکتورها)، این خاصیت را داشته و در سه دسته قرار می گیرند:

- ۱- عوامل شیمیایی
- ۲- اشعه ها و انرژی تابشی
- ۳- عوامل میکروبی (عفونت و التهاب)

جزوه ۹۴: مثال‌های عوامل غیرمستقیم: آزو و آمین‌های آروماتیک، هیدروکربن پلی‌سیکلیک (مثل بنزوپیرن) به واسطه اپوکسیدها و آفلاتوکسین B1 از آسپرژیلوس

مثال هیدروکربن‌های حلقوی: بنزوآپیرن

مثال آمین معطر، آمید و رنگ‌های آزو (سرطان مثانه): دی متیل آمینوآزو بنزن (زرد کره‌ای)

مثال فرآورده‌های گیاهی و میکروبی طبیعی: آفلاتوکسین B1

سایر: ونیل کلرید، نیتروز آمید، نیکل، کروم و PCBs

یک سری هورمون‌ها و داروها (فنول‌ها) *promotor* کانسر هستند. خودشان نمی‌توانند سبب شروع کانسر شوند؛ بلکه آن را پیش می‌برند. وقتی سلولی توسط عوامل *initiator* به صورت کلونال، تکثیر شده، دچار موتاسیون‌های مختلف و گسترش کلونال می‌شود، پروموتورها و هورمون‌ها به این رشد و تکثیر کمک می‌کنند. از جمله این هورمون‌ها، استروژن و پروژسترون هستند که اگر مثلاً به عنوان قرص ضد بارداری مصرف شوند، به دلیل اثر بر تکثیر، اگر *initiator* از قبل موتاسیون‌ها و *proliferation* را آغاز کرده باشد، به این تکثیر و رشد کمک می‌کنند و سبب ایجاد کانسر پستان یا اندومتر رحم می‌شوند (کانسر در بافت‌هایی با میتوز زیاد). پس هورمون‌ها نیز جزو عوامل کارسینوژن غیر مستقیم محسوب می‌شوند.

بعضی از عوامل ممکن است بعد از ورود به بدن، *hyper proliferation* در برخی بافت‌ها ایجاد کنند. به عنوان مثال، اگر هورمون‌های استروژن و پروژسترون را که در رشد اندام تناسلی خانم‌ها و در سیکل قاعدگی مؤثرند به دلیل نوعی بیماری برای خانمی تجویز کنیم، ممکن است بیماری مورد نظر درمان می‌شود اما مقدار اضافی این هورمون‌ها روی رستپورها رحم و پستان قرار می‌گیرد و به عنوان عامل رشد عمل می‌کند و باعث ایجاد توده می‌شود. حال این توده در طی زمان با اثر عوامل کمکی دیگر ممکن است به توده سرطانی تبدیل شود. در نتیجه مصرف بعضی از مواد سبب هایپرپلازی شده و باعث تشویق ایجاد سرطان می‌شود.

ممکن است پس از مدتی، با اثر بر روی DNA، ژن و کروموزوم، کانسر ثانویه‌ای (معمولاً لوسمی) را ایجاد کنند.

جزوه ۹۴: مثال‌های عوامل آلکیل‌کننده: داروهای ضد سرطان، دی‌متیل سولفات، بتا پروپیولاکتون و دی اپوکسی‌بوتان
مثال‌های عوامل اسبیل‌کننده: استیل ایمیدازول و دی متیل کاربامیل کلراید

Indirect-acting agents

عواملی که فعالیت غیرمستقیم دارند، برای این‌که کارسینوژن و فعال شوند، به تغییر متابولیک توسط سیتوکروم P-450 در کبد نیاز دارند و به دلیل پلی‌مورفیسم P-450، حساسیت هر فردی نسبت به این عوامل با افراد دیگر متفاوت است.

از جمله این عوامل می‌توان به رنگ‌های آزو، بنزوپیرن و هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک اشاره کرد.

در سوخت‌های فسیلی، هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای، جزو قوی‌ترین کارسینوژن‌های شیمیایی غیرمستقیم هستند.

بنز(آ)آنتراسن (Benz(a)anthracene) در هر مکانی که اعمال شود، می‌تواند کانسر ایجاد کند: کانسر پوست (وقتی روی پوست کشیده می‌شود) و فیبروسارکوما (وقتی به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود)

بنزوپیرن (Benzo(a)pyrene) در احتراق دمای بالای تنباکو در سیگار کشیدن ایجاد شده و سبب کانسر ریه می‌شود.

حتماً جدول کتاب که در صفحه بعد آمده است را در مورد عوامل کارسینوژن مطالعه کنید.

سم قارچی موسوم به آفلاتوکسین از برخی گونه‌های آسپرژیلوس ترشح می‌شود و یک کارسینوژن غیرمستقیم است که به کارسینوما هیپاتوسلولار منجر می‌شود. این قارچ روی برخی غلات و آجیل‌ها رشد کرده و این سم را آزاد می‌کند. این آلودگی در برخی مناطق آفریقا و خاور دور دیده می‌شود. آفلاتوکسین می‌تواند به ژن p53 آسیب وارد کند.

DIRECT-ACTING CARCINOGENS

Alkylating Agents

	β -Propiolactone
	Dimethyl sulfate
	Diepoxybutane
	Anticancer drugs (cyclophosphamide, chlorambucil, nitrosoureas, and others)

Acylation Agents

	1-Acetyl-imidazole
	Dimethylcarbonyl chloride

PROCARCINOGENS THAT REQUIRE METABOLIC ACTIVATION

Polycyclic and Heterocyclic Aromatic Hydrocarbons

	Benz[a]anthracene
	Benzo[a]pyrene
	Dibenz[a,h]anthracene
	3-Methylcholanthrene
	7,12-Dimethylbenz[a]anthracene

Aromatic Amines, Amides, Azo Dyes

	2-Naphthylamine (β -naphthylamine)
	Benzidine
	2-Acetylaminofluorene
	Dimethylaminoazobenzene (butter yellow)

Natural Plant and Microbial Products

Aflatoxin B ₁	
	Griseofulvin
	Cycasin
	Safrole
	Betel nuts

Others

	Nitrosamine and amides
	Vinyl chloride, nickel, chromium
	Insecticides, fungicides
	Polychlorinated biphenyls

CSBRP-July-2012

۲- پرتوتابی:

منابع مختلف پرتوتابی مانند UV خورشید، اشعه X، شکافت هسته‌ای و رادیواکتیو.

معدن‌چی‌هایی که در معرض عناصر رادیواکتیو قرار می‌گیرند، تا ۱۰ برابر افراد دیگر، به کانسره‌های ریه مبتلا می‌شوند.

افرادی که از بمباران اتمی هیروشیما و ناکازاکی جان سالم به در بردند، پس از حدود ۷ سال به لوسمی مبتلا شدند و میزان مرگ-ومیر ناشی از کارسینوماهای تیروئید، پستان، کولون و ریه در آن‌ها افزایش یافته بود.

حادثه نیروگاه اتمی چرنوبیل در شوروی، سبب افزایش بروز انواع کانسرها در مردم اطراف نیروگاه شد.

پرتودرمانی سر و گردن نیز می‌تواند به کانسره‌های تیروئید طی سال-ها بعد بینجامد.

جزوه ۹۴: اشعه بیشتر باعث سرطان‌های بافت نرم، خون و غده تیروئید می‌گردد.

پرتوهای یونیزان سبب شکست کروموزومی، جابه‌جایی و در موارد کمتری، سبب جهش نقطه‌ای می‌شوند.

اشعه UV سبب ایجاد دایمرهای پریمیدینی در DNA می‌شود. در مناطقی که آفتاب فراوان دارند و نیز ساکنان‌شان پوست روشن-تری داشته باشند، مانند استرالیا و نیوزلند، در معرض سرطان پوست قرار می‌گیرند. سرطان‌های پوست شامل:

BCC = basal cell carcinoma

SCC = squamous cell carcinoma

MCC = melano cell carcinoma (melanoma)

مواجهه شدید و مداوم، احتمال سرطان پوست را بالا می‌برد (به‌ویژه در مورد ملانوما).

کسانی که در ترمیم DNA مشکل دارند و مبتلا به بیماری زردرما پیگمنتوزا (xeroderma pigmentosum) هستند، به اشعه آفتاب حساس‌ترند و در کودکی می‌توانند به کانسر پوست مبتلا شوند.

۳- عوامل میکروبی:

سردسته این عوامل، درگیری با یک سری از ویروس‌هاست.

ویروس EBV (اپتیشن بار ویروس) در پاتوژنز لنفوم بورکیت، لنفوم در افراد مبتلا به ایدز و کسانی که پیوند عضو داشته‌اند، برخی انواع لنفوم‌های هوچکین، تومورهای natural killer cells، تومورهای T cells، کارسینوما nasopharynx و تومورهای دیگر دخیل است. محصولات ژنی خاص EBV، سبب تحریک تکثیر سلول‌های B می‌شود و ممکن است سبب جهش t(8;14) و فعال شدن ژن MYC (یک ژن رونویسی) شود.

جزوه ۹۴: ویروس EBV سر، گردن و غدد لنفاوی را درگیر می‌کند. در بار اول مواجهه با این ویروس علائم شبه سرماخوردگی ایجاد می‌شود؛ مانند تب، برآمده شدن غدد لنفاوی و بزرگی اندک کبد و طحال. پس از مدتی این علائم بهبود می‌یابند ولی EBV موجود در بدن باعث ایجاد سرطان‌هایی می‌شود که سردسته آن‌ها لنفوماها هستند. حال آن لنفوم ممکن است از نوع هوچکین یا غیرهوچکین (تقسیم‌بندی بر اساس منشأ B cell یا T cell) باشد.

EBV از گیرنده کمپلمان CD21 برای اتصال و آلوده کردن B cellها استفاده می‌کند. نحوه عمل آن به این گونه است که EBV باعث تکثیر سلول‌های B می‌شود و این تکثیر در ابتدا پلی‌کلونال است و ایجاد رده لنفوبلاستویید B می‌کند. در طی زمان ممکن است یک سری اتفاقات مثلاً یک موتاسیون خاصی مثل t(8;14) اتفاق بیفتد و یک کلون خاصی از آن همه سلول جلو برود.

در افراد سالم تزاید پلی‌کلونال B cells ناشی از EBV به راحتی کنترل می‌شود و فرد یا بدون علامت است یا حمله خودمحدودشونده‌ای از مونوکلئوز عفونی را تجربه می‌کند.

👉 نکته: سرطان همیشه منوکلونال است نه پلی‌کلونال

☑️ سؤال: بیمار مبتلا به HIV با بزرگی غدد لنفاوی و تشخیص لنفوم تحت بررسی است. در تومور t(8;14) تأیید شده است. کدام ویروس در پاتوژنز ضایعه نقش دارد (پزشکی اسفند ۹۳)؟

۱- HCV ۲- HPV ۳- HTLV ۴- EBV

پاسخ: گزینه ۴

تنها در ۳٪ بیماران آلوده به این باکتری، ممکن است آدنوکارسینومای معده ایجاد شود.

این باکتری دارای cag A (ژن A وابسته به سایتوتوکسین) است که به داخل DNA سلول اپی تلیوم تلقیح شده و اثرات مختلفی را ایجاد می نماید؛ از جمله شروع زنجیره تولید سیگنال محرک تنظیم نشده عوامل رشد.

نوعی لنفوم low grade به نام MALT lymphoma (لنفوم مرتبط با مخاط) نیز توسط این باکتری ایجاد می شود. در این نوع لنفوم، ابتدا تکثیر پلی کلونال B-cell رخ می دهد که آن هم در نهایت، به ایجاد یک تومور B-cell مونوکلونال (لنفوم)، ناشی از بروز چندین موتاسیون منجر می شود.

جزوه ۹۴: در کشورهای جهان سوم، تا ۵ سالگی، ۸۰ تا ۹۰ درصد افراد به این باکتری آلوده می شوند. اگر درگیری (التهاب) مزمن اتفاق بیفتد، بافت اپی تلیالی معده در خود تغییراتی ایجاد می کند تا بتواند با التهاب مبارزه کند و دچار نوعی متاپلازی می شود. چون خودش را شبیه بافت روده می کند، به آن متاپلازی روده ای (intestinal metaplasia) می گوئیم. اگر جلوی این متاپلازی گرفته نشود، تغییرات ژنتیکی در آن ایجاد شده و به آدنوکارسینوما تبدیل می شود. علاوه بر آدنوکارسینوما عوامل التهابی که به آنجا کشیده شده اند می توانند لنفوم ایجاد کنند.

سؤال: کدام یک از ارگانیسیم های زیر در افزایش ریسک ابتلا به MALT lymphoma نقش بازی می کند (پزشکی مرداد ۸۸)؟

۱- H. pylori ۲- HCV ۳- HBV ۴- HPV

پاسخ: گزینه ۱

ویروس HPV (ویروس پاپیلومای انسانی) ایجاد پاپیلوم یا زگیل می کند (تیپ ۱۶ و ۱۸، از جمله انواع پرخطر این ویروس هستند).

این زگیل ها در سطح اپی تلیوم سنگفرشی بروز می یابند؛ حال ممکن است در سطح پوست یا هر جای دیگری که اپی تلیوم سنگفرشی دارد اتفاق بیفتد. تیپ های پرخطر ویروس در ایجاد سرطان هایی چون کارسینوم سلول سنگفرشی سرویکس و ناحیه آنوزینیتال دخالت دارند (در حنجره، دهان یا زبان (اوروفارنکس) نیز ممکن است دیده شود). HPV هایی که روی پوست ایجاد زگیل می کنند،

ویروس RNA دار HTLV، T-cell leukemia ایجاد می کند.

سؤال: ابتلا به کدام یک از ویروس های زیر احتمال ابتلا به لنفوم را افزایش می دهد (پزشکی اسفند ۹۲)؟

۱- HBV ۲- HHV-8 ۳- HTLV-1 ۴- HPV

پاسخ: گزینه ۱

ویروس های هیپاتیت B و C:

۷۰ تا ۸۵ درصد موارد کارسینوماهای hepatocellular در دنیا، ناشی از ویروس های HBV و HCV هستند.

جزوه ۹۴: هیپاتیت B، برخلاف هیپاتیت C واکسن دارد.

اثرات آنکوژنیک این دو ویروس، چندعاملی است اما به نظر می رسد که اثر غالب آن ها به دلیل التهاب مزمن و واسطه های ایمنی، آسیب هیاتوسلولار و القای تکثیر هیاتوسیت ها باشد. با افزایش میتوز، احتمال جهش ها نیز بیشتر می شود. همچنین تولید گونه های واکنش دهنده اکسیژن (ROS) ناشی از التهاب می تواند به DNA آسیب بزند. همچنین تولید پروتئین HBx ویروس HBV و پروتئین مرکزی ویروس HCV می توانند انواع مسیرهای مبدل سیگنال های مرتبط با کارسینوژنز را فعال کنند.

باکتری هلیکوباکتر، در ابتدا به عنوان عامل زخم پپتیک معده مطرح شد و اولین باکتری کارسینوژن شناخته شده است.

عفونت با باکتری هلیکوباکترپیلوری (H. pylori) منجر به آدنوکارسینومای گاستریک و لنفومای گاستریک می شود. مکانیسم کانسره های گوارشی مرتبط با این باکتری، مولتی فاکتوریال بوده و ناشی از التهاب مزمن حاصل از پاسخ سیستم ایمنی، تحریک تکثیر سلول های گوارشی و تولید ROS است که به DNA آسیب می زنند. ممکن است

در صورتی که این باکتری به التهاب (گاستریت) مزمن بینجامد، آتروفی معده، متاپلازی روده ای، دیسپلازی و در نهایت، کانسر ایجاد می شود.

نکته: عوامل میکروبی و ویروسی، معمولاً از طریق متاپلازی و دیسپلازی به سمت سرطان پیش می روند.

این آنتی‌ژن‌ها توسط لنفوسیت‌های T شناسایی می‌شوند. این سلول‌ها دارای مکانیزم اصلی دفاع در برابر تومورها هستند. T cellها پپتیدهای مشتق از سیتوپلاسم را که توسط MHC I روی سطح سلول تومورال عرضه می‌شوند، شناسایی می‌کنند.

یکی از شواهد دفاع بدن در برابر تومورها، این است که میزان شیوع کانسرها در افرادی با نقص سیستم ایمنی (مانند ایدز) بسیار بالاست.

برای مثال، این افراد ۱۰۰۰ برابر دیگران در معرض ابتلا به تومورهای مرتبط با ویروس‌ها (EBV، HPV، و کاپوسی) و کانسره‌های پوست قرار دارند.

افزایش کمتری (۲ تا ۵ برابر) در تومورهای نامرتبط با ویروس (کولون، ریه، ملانوما، سارکوما و غیره) در این افراد دیده می‌شود.

در جدول صفحه بعد، نحوه عرضه آنتی‌ژن‌ها در سلول‌های تومورال نشان داده شده است.

یک سری از این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند محصول آنکوژن‌ها (مانند پروتئین حاصل از RAS موتانت و پروتئین هیبرید BCR/ABL) یا ژن سرکوبگر تومور (مانند پروتئین حاصل از p53 موتانت) باشند. MHC I پپتید این پروتئین‌ها را به T cell عرضه می‌کند.

همچنین آنتی‌ژن می‌تواند پروتئین خودی باشد که دچار موتاسیون شده است. به دلیل ناپایداری ژنتیکی سلول‌های توموری، ژن‌های دیگری جز ژن‌های معروف مذکور، دچار جهش می‌شوند که محصولاتشان بالقوه آنتی‌ژنیک هستند. این پروتئین‌ها در مدل‌های حیوانی و یا در اثر کارسینوژن‌ها و پرتوتابی ایجاد می‌شوند. مانند پروتئین‌های موتانت در ملانوما.

جزوه ۹۴: ممکن است پروتئین‌های سلول‌های ما دچار تغییر شوند (تغییر ژن نداشته باشیم) (اما استاد گفتند در این مورد هم تغییر ژن داریم که درست به نظر نمی‌رسد).

همچنان پروتئین‌های خودی می‌توانند دچار بیان بیش‌ازحد (مانند تیروزیناز، gp100 و MART در ملانوما) یا بیان غیرطبیعی (بیان آنتی‌ژن‌های سرطانی-بیضه‌ای MAGE و BAGE که در همه بافت‌های بالغ به جز بیضه، غیرفعال‌اند و اسپرم نیز به دلیل نداشتن MHC، ایمنی را تحریک نمی‌کند. از این آنتی‌ژن‌ها برای ساخت واکسن استفاده می‌شود). شوند. در حالت عادی که مقدار پروتئین‌ها

معمولاً خوش‌خیم هستند ولی در مناطقی مثل زبان یا به‌خصوص سرویکس، انواع high risk ممکن است در صورت ایجاد عفونت و عدم درمان باقی مانده، پیشروی کرده و در نهایت، سبب squamous cell carcinoma شود.

توانایی انکوژنی HPV با بروز دو انکوپروتئین ویروس یعنی E6 و E7 مرتبط است که به ترتیب، به p53 و RB متصل شده و عملکرد آن‌ها را خنثی می‌کنند.

☑ **سؤال:** بیماری با تومور ناحیه حلق مراجعه نموده است. با فرض این‌که تومور به علت ویروس ایجاد شده باشد، کدامیک از زوج تومورهای زیر در این ارتباط محتمل‌تر است (پزشکی اسفند ۸۹)؟

۱- lymphoma and Carcinoma

۲- Sarcoma and Melanoma

۳- Sarcoma and Fibroma

۴- Angioma and Hamartoma

پاسخ: گزینه ۱

دفاع سیستم ایمنی در برابر سلول‌های سرطانی:

بیش ۱۰۰ سال است که فرضیه ایمنی بدن در مقابل سلول‌های تومورال واکنش نشان می‌دهد و توسط عوامل مختلف که مهم‌ترین‌شان، cytotoxic T cells (CD8+) هستند، آن‌ها را به عنوان بیگانه شناسایی کرده و از بین می‌برد.

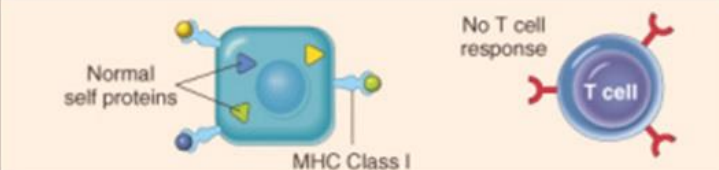
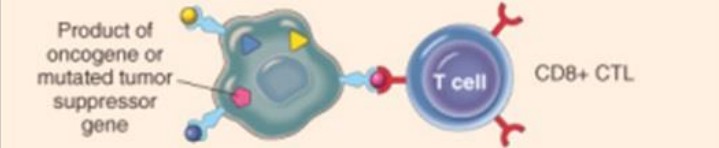
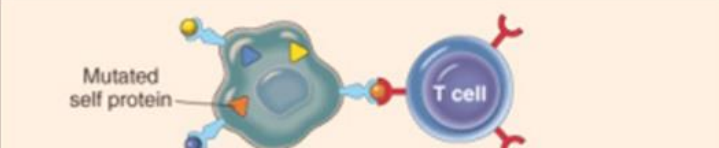
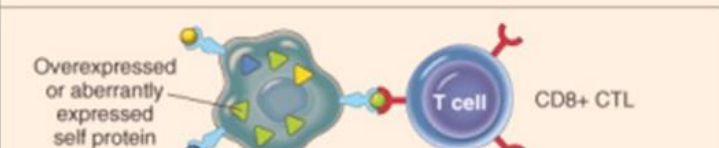

جزوه ۹۴: البته NK cell ها، ماکروفاژها و B cell ها (ایمنی هومورال) نیز به دفاع کمک می‌کنند.

آنتی‌ژن‌های تومورال بر اساس نحوه بروزشان به دو گروه تقسیم می‌شوند:

۱- آنتی‌ژن‌هایی که مختص سلول‌های تومورال بوده و روی سلول‌های طبیعی وجود ندارند.

۲- آنتی‌ژن‌هایی که مرتبط با تومور هستند اما روی سلول‌های طبیعی نیز دیده می‌شوند.

گاهی هم این آنتی‌ژن‌ها بر اساس ساختار مولکولی و منشأشان تقسیم‌بندی می‌شوند.

Normal host cell displaying multiple MHC-associated self antigens		EXAMPLES
Tumor cells expressing different types of tumor antigens		Oncogene products: mutated RAS, Bcr/Abl fusion proteins Tumor suppressor gene products: mutated p53 protein
		Various mutant proteins in carcinogen, or radiation, induced animal tumors; various mutated proteins in melanomas
		Overexpressed: tyrosinase, gp100, MART in melanomas Aberrantly expressed: cancer-testis antigens (MAGE, BAGE)
		Human papilloma virus E6, E7 proteins in cervical carcinoma; EBNA proteins in EBV induced lymphoma

برخی سرطان‌های از جمله کولون و کبد، ممکن است دوباره این آنتی‌ژن‌ها بروز پیدا کنند. علیه این آنتی‌ژن‌ها آنتی‌بادی تولید می‌شود که نشانگر سرمی کانسر در موفقیت درمان یا عود هستند.

یک سری گلیکوپروتئین‌ها و گلیکوپپتیدهای نیز ممکن است در سطح سلول‌های توموری تغییر شکل آنتی‌ژنیک پیدا کنند. برای مثال، موسینی به نام MUC1 یک گلیکوپروتئین غشایی است و به صورت طبیعی، در سمت رأسی اپی‌تلیوم مجاری پستان قرار دارد و در این محل از سیستم ایمنی، مخفی است. در کارسینوم داکتال پستان، این مولکول به صورت غیرقطبی و اپی‌توپ‌های جدید پپتیدی و کربوهیدراتی از خود بروز می‌دهد که T cell‌ها را حساس می‌کنند.

یک سری آنتی‌ژن‌های تمایز یافته مختص هر سلول روی سطح آن وجود دارند (برای مثال، آنتی‌ژن‌های روی B cell در مراحل مختلف تمایز آن) که برای ایمونوتراپی از آن‌ها استفاده می‌شود.

معمولی و کم است حساسیت ایجاد نمی‌کنند اما اگر تعداد آن‌ها بیش از حد معمول شود، باعث می‌شود که همان محصول طبیعی، به عنوان آنتی‌ژن عمل کند.

جزوه ۹۴: در مسیر خودکفایی، سلول، رستپور سطح خود را up regulate می‌کند که باعث حساسیت T cell می‌شود.

ویروس‌های آنکوژنیک سلول را آلوده کرده و DNA خود را با DNA سلول ترکیب می‌کنند. محصولات این ویروس‌ها به عنوان آنتی‌ژن عمل می‌کنند. مانند پروتئین‌های E6 و E7 ویروس HPV در کارسینومای سرویکس و پروتئین‌های EBNA در لنفوم ناشی از EBV.

سایر آنتی‌ژن‌ها که در جدول آورده نشده است:

آنتی‌ژن‌های سرطانی – جنینی (یا به اختصار: آنتی‌ژن‌های جنینی) مانند CEA (آنتی‌ژن کارسینومامبریونیک) یا آلفا فئوپروتئین (AFP). این آنتی‌ژن‌ها به صورت طبیعی حین امبریونز حضور می‌یابند اما به صورت عادی در بافت‌های بالغین دیده نمی‌شوند. در

فرار سلول سرطانی از سیستم ایمنی:

سلول سرطانی می‌تواند به روش‌های مختلف، از سیستم ایمنی فرار کنند:

۱- غلبه رشد انتخابی انواع سلول‌های تومورال آنتی‌ژن منفی: سلول تومورال، آنتی‌ژن خود را به گونه‌ای تغییر می‌دهند که از نظر سیستم ایمنی مخفی باشد و کلون‌های ایمونوژن که سبب تحریک سیستم ایمنی می‌شوند از بین می‌روند.

۲- از بین بردن یا کاهش مولکول $MHC\ I$: بدین ترتیب از سلول‌های $T\ cell$ مخفی می‌ماند اما ممکن است $NK\ cell$ ‌ها را فعال کنند زیرا این سلول‌ها به کاهش شدید $MHC\ I$ حساس هستند.

۳- بیان سایتوکاین‌های سرکوبگر سیستم ایمنی: مانند $TGF-\beta$ ، $IL-10$ و $VEGF$. همچنین برخی عوامل آنکوژن مانند عوامل شیمیایی و پرتوهای یونیزان، همان‌گونه که سبب ایجاد تومور می‌شوند، سیستم ایمنی را نیز سرکوب می‌کنند.

$TGF-\beta$ سبب بیان گیرنده‌های مهاري $CTL-A4$ ($CD152$) سلول‌های T تنظیمی می‌شود و این سلول‌ها را فعال می‌کند. متعاقب آن، پاسخ ایمنی سرکوب می‌شود.

برخی تومورها هم سبب آپوپتوز سلول‌های T یا کمبود کمک محرک‌هایی چون $CD28$ و $ICOS$ می‌شوند.

برخی اوقات هم پوشش ضخیمی از سلول‌های طبیعی و موکوپلی-ساکاریدها روی سلول توموری قرار می‌گیرند که آنتی‌ژن‌های توموری را ماسکه می‌کنند.

اثرات نئولازی روی بدن میزبان:

علائم موضعی: بسته به مکان! فشردگی بافت‌های اطراف می‌تواند سبب علائم مزمنی مانند زردی یا علائم حادی در نتیجه پارگی یا انفارکتوس شود.

نکته: گاهی حتی تومور خوش‌خیم هم می‌تواند عواقب بدی به دنبال داشته باشد. برای مثال اثر فشردگی ناشی از تومور خوش‌خیم در مغز، می‌تواند به نابینایی یا حتی مرگ منجر شود.

علائم متاستاز: بسته به مکان! بزرگ شدن غدد لنفاوی، سرفه و هموپتیز (سرفه خونی)، هپاتومگالی، درد استخوان، شکستگی استخوان و علائم نورولوژیک در متاستاز مغز

شایع‌ترین مکان‌های متاستاز (سه تا L و دو تا B):

- ✓ Lymph nodes
- ✓ Lung
- ✓ Liver
- ✓ Brain
- ✓ Bone

علائم سیستمیک: کاهش وزن، کاهش اشتها، خستگی و کاشکسی، تعریق زیاد، آنمی، اثرات محصولات ترشح اندوکراین‌ها (هورمون‌ها) و پدیده‌های مختص پارائتوپلاستی

اثر تولید هورمون:

نئوپلاسم‌های خوش‌خیم و بدخیمی که برخاسته از غدد اندوکراین هستند، اثرات هورمونی بر میزبان می‌گذارند.

مثال ۱: آدنوما و کارسینوماهای برخاسته از سلول‌های بتای جزایر پانکراس می‌توانند به افزایش انسولین بینجامند ($hyperinsulinism$) که به دلیل افت قند می‌تواند کشنده باشد.

مثال ۲: برخی آدنوماها و کارسینوماهای کورتکس آدرنال، سبب افزایش سطح کورتیکواستروئیدها می‌شوند که بر بیمار اثراتی می‌گذارد (مثلاً آلدوسترون با افزایش بازجذب سدیم، سبب افزایش فشار خون و هایپوکالمی می‌شود).

نکته: اثرات هورمونی در تومور خوش‌خیم بیش از تومور بدخیم است. زیرا سلول‌های خوش‌خیم، تمایز بیشتری داشته و مشابه سلول‌های بافت اندوکرینی مجاور خود، هورمون ترشح می‌کنند.

خونریزی و عفونت: هنگامی که تومور سطح زخم ایجاد کند.

ممکن است نئوپلاسم خوش‌خیم یا بدخیم به درون یک مجرای روده برجسته شده، گیر بیفتند و سبب درهم‌رفتن روده، انسداد، انفارکتوس روده شوند.

کاشکسی کانسر ($Cancer\ Cachexia$):

بسیاری از مبتلایان به سرطان، دچار کاهش پیش‌رونده چربی و توده نرم بدن، همراه با ضعف، آنورکسیا (بی‌اشتهایی) و آنمی می‌-

مجموعه‌هایی از نشانه‌هایی غیر از کاشکسی در مبتلایان به سرطان که نمی‌توان آن‌ها را چه با گسترش موضعی یا دوردست تومور و چه با افزایش هورمون‌های بافت خاستگاه تومور، به راحتی توجیه کرد. اهمیت این سندروم در این است که می‌تواند تظاهرات اولیه یک نئوپلاسم نهفته باشد و حتی در برخی بیماران، می‌تواند علت اصلی برخی مشکلات بالینی و حتی مرگ باشد.

مثال‌های سندروم نئوپلاستیک:

۱- اندوکرینوپاتی‌ها (به دلیل بیان اکتوپیک هورمون):

این پدیده تحت تأثیر فاکتورهای هورمونی تولید شده توسط سلول-هاس توموری یا یک پاسخ ایمنی ضد توموری قرار می‌گیرد.

- سندروم کوشینگ در سرطان ریه (به دلیل افزایش نابه-جای هورمون ACTH و اثر آن روی غده آدرنال و در نتیجه، افزایش کورتیزول) در کانسر small cell ریه

👉 **نکته:** تومور کورتکس آدرنال که سندروم کوشینگ را ایجاد می‌کند، سندروم پارانئوپلاستیک محسوب نمی‌شود.

- شایع‌ترین: هایپرکلسمی (چندعاملی - از طریق ساخت پروتئین‌های وابسته به PTH , $\text{TGF-}\alpha$ و TNF) در SCC ریه (کارسینومای سلول سنگفرشی ریه) پروتئین‌های وابسته به PTH (PTH-RPs)، دقیقاً PTH نیستند اما عملکرد مشابه دارند.

👉 **نکته:** هایپرکلسمی ناشی از متاستازهای استئولیتیک (استخوانی)، سندروم پارانئوپلاستیک محسوب نمی‌شود.

- پلی‌سیمی (polycythemia): افزایش بیش از حد گلبول‌های قرمز به دلیل ترشح اریتروپوئتین در کانسرهای کلیه

- اندوکاردیت ترومبوتیک غیر باکتریایی (NBTE)
- حالت چماقی (clubbing) در انگشتان دست

👉 **نکته:** clubbing می‌تواند ناشی از هایپوکسی مزمن هم باشد.

- استئواریتروپاتی هایپرتروفیک
- افزایش انعقادپذیری و ترومبوز وریدی

شوند که به آن کاشکسی می‌گویند. برخی ارتباطات بین اندازه و گسترش کانسر با شدت کاشکسی یافت شده است.

کاهش توده نرم بدن در کاشکسی کانسر، از طریق تغذیه قابل برگشت نیست و آتروفی عضله اسکلتی در آن رخ می‌دهد.

شواهد کنونی نشان می‌دهند که کاشکسی، به دلیل نیازهای تغذیه-ای تومور نیست؛ بلکه ناشی از فاکتورهای محلولی نظیر سایتوکاین-های مترشح از تومور و سلول‌های میزبان ایجاد می‌شود (افزایش نرخ متابولیسم پایه (BMR) و افزایش مصرف کالری، علاوه بر کاهش دریافت کالری).

$\text{TNF-}\alpha$ (فاکتور نکروز تومور آلفا یا کاشکسین)، تولیدشده توسط ماکروفاژها یا خود سلول‌های توموری، سبب سرکوب اشتها و مهار لیپوپروتئین‌لیپاز می‌شود. این مهار باعث کاهش آزاد شدن اسیدهای چرب از لیپوپروتئین‌ها می‌شود و در سرم بیماران، یک عامل حرکت‌دهنده پروتئینی که باعث شکسته شدن پروتئین‌های عضله اسکلتی توسط مسیر یوبی کوئیتین - پروتئوزوم می‌شود، شناسایی شده است. یک سری مولکول‌های لیپولیتیک نیز در این بیماران یافت شده است.

جزوه ۹۴: دلایل کاهش وزن در سرطان: تومور در سطح رشد بالایی قرار دارد و مواد غذایی زیادی را مصرف می‌کند، تومور با تولید پروتئین‌هایی باعث بی‌اشتهایی و کاهش دریافت مواد غذایی می‌شود، تولید IL-6 , PIF و TNF باعث کاهش چربی و از دست دادن توان بدنی می‌شود.

هیچ درمانی به جز برداشتن تومور، برای کاشکسی کانسر وجود ندارد.

👉 **نکته:** یک سوم مرگ بیماران سرطانی، ناشی از کاشکسی است و نه اثر مستقیم تومور!

👉 **نکته:** اگر بیماری، کاهش وزن ۵ تا ۱۰ درصدی بی‌دلیل طی یک ماه داشته باشد، باید به کاشکسی کانسر فکر کنیم.

👉 **نکته:** بیمار سرطانی همراه با کاشکسی، کیس مناسبی برای شیمی‌درمانی نیست.

سندروم‌های پارانئوپلاستیک:

بیماری آکانتوزیس نگریکان (Acanthosis Nigricans) (قهوه-ای رنگ شدن و مخملی شدن پوست) در بیمارانی با کارسینومای گاستریک، ریه و رحم دیده می‌شود و به دلیل ترشح EGF ایجاد می‌شود. این تغییرات پوستی می‌توانند پیش از تشخیص سرطان، ظاهر شوند.



نکته: کانسرهایی که بیشتر سندروم پارانئوپلاستیک را نشان می‌دهند: کانسرهایی ریه، پستان و بدخیمی‌های هماتولوژیک سندروم‌های پارانئوپلاستیک در ۱۰٪ بیماران سرطانی دیده می‌شوند و عوارضی را شامل می‌شوند که هیچ ارتباطی به نوع تومور، متاستاز یا بافت منشأ تومور ندارند و نمی‌توان آن‌ها را به صورت فیزیولوژیک توجیه نمود.

نکته: شایع‌ترین سندروم‌های نئوپلاستیک: سندروم کوشینگ، هایپرکلسمی و اندوکاردیت ترومبوتیک غیرباکتریایی

نکته: آکرومگالی ناشی از بیان هورمون رشد، سندروم پارانئوپلاستیک نیست؛ چرا که در آن، سلول‌های غده هیپوفیز، به طور طبیعی هورمون رشد را بیان می‌کنند.

سؤال: کدام یک از تومورهای زیر با احتمال بیشتری می‌تواند ایجاد سندروم کوشینگ کند (پزشکی شهریور ۸۷)؟

- ۱- Papillary Carcinoma of thyroid
- ۲- Squamous cell carcinoma of esophagus
- ۳- Adenocarcinoma of stomach
- ۴- Small cell carcinoma of lung

پاسخ: گزینه ۴

سؤال: خانمی ۳۵ ساله بدون سابقه دیابت به دلیل ضعف و احساس سبکی سر، مورد بررسی قرار می‌گیرد. در ارزیابی آزمایشگاهی قند خون 140 mg/dl است. علامت مزبور، ضایعه پارانئوپلاستیک کدام تومور است (پزشکی شهریور ۹۳)؟

- ۱- کارسینوم ریه
- ۲- کارسینوم پانکراس
- ۳- کارسینوم سلول کبدی
- ۴- کارسینوم پستان

پاسخ: گزینه ۳

۲- ناهنجاری‌های عصبی و عضلانی (علت: خودایمنی به جای هورمون):

سندروم‌های نورومیوپاتیک: نوروپاتی‌های محیطی، دژنراسیون مخچه‌ای، پلی‌میوزیت

میاستنی: اتوانتی‌بادی‌ها عملکرد NMJ را مهار کرده و سبب ضعف عمیق عضلانی می‌شوند.

در این جا هم شبیه میاستنی گراویس، مکانیزم بیماری، خودایمنی علیه nAChR (گیرنده‌های استیل کولین CNS) است.

۳- ناهنجاری پوستی (سندروم پارانئوپلاستیک درماتولوژیک):

Paraneoplastic Syndromes

Clinical Syndromes	Major Forms of Underlying Cancer	Causal Mechanism
ENDOCRINOPATHIES		
Cushing syndrome	Small-cell carcinoma of lung Pancreatic carcinoma Neural tumors	ACTH or ACTH-like substance
Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	Small-cell carcinoma of lung; intracranial neoplasms	Antidiuretic hormone or atrial natriuretic hormones
Hypercalcemia	Squamous cell carcinoma of lung Breast carcinoma Renal carcinoma Adult T-cell leukemia/lymphoma	Parathyroid hormone-related protein (PTHrP), TGF- α , TNF, IL-1
Hypoglycemia	Ovarian carcinoma Fibrosarcoma Other mesenchymal sarcomas	Insulin or insulin-like substance
Carcinoid syndrome	Hepatocellular carcinoma Bronchial adenoma (carcinoid) Pancreatic carcinoma	Serotonin, bradykinin
Polycythemia	Gastric carcinoma Renal carcinoma Cerebellar hemangioma Hepatocellular carcinoma	Erythropoietin
NERVE AND MUSCLE SYNDROMES		
Myasthenia	Bronchogenic carcinoma	Immunological
Disorders of the central and peripheral nervous system	Breast carcinoma	
DERMATOLOGIC DISORDERS		
Acanthosis nigricans	Gastric carcinoma Lung carcinoma Uterine carcinoma	Immunological; secretion of epidermal growth factor
Dermatomyositis	Bronchogenic, breast carcinoma	Immunological
OSSEOUS, ARTICULAR, AND SOFT-TISSUE CHANGES		
Hypertrophic osteoarthropathy and clubbing of the fingers	Bronchogenic carcinoma	Unknown
VASCULAR AND HEMATOLOGIC CHANGES		
Venous thrombosis (Trousseau phenomenon)	Pancreatic carcinoma Bronchogenic carcinoma Other cancers	Tumor products (mucins that activate clotting)
Nonbacterial thrombotic endocarditis	Advanced cancers	Hypercoagulability
Red cell aplasia	Thymic neoplasms	Unknown
OTHERS		
Nephrotic syndrome	Various cancers	Tumor antigens, immune complexes

درجه‌بندی (grading) سرطان:

درجه‌بندی یک سرطان، تخمینی از aggressive بودن یا سطح بدخیمی بر اساس تمایز سلولی و تعداد میتوزها در تومور است.

کانسرها می‌توانند به ترتیب افزایش آناپلازی، به صورت gradeهای I, II, III و IV تقسیم‌بندی شوند (تمایز بیشتر: grade پایین‌تر).

استاندارد درجه‌بندی بر اساس نوع نئوپلازی متفاوت است و تعریف استاندارد دقیق، بسیار دشوار است.

👉 نکته: staging نسبت به grading، ارزش بالینی بیشتری دارد و بقای بیمار بر اساس staging تعیین می‌شود.

مرحله‌بندی (staging) سرطان:

مرحله‌بندی سرطان‌ها، بر اساس اندازه ضایعه اولیه، گسترش آن به غدد لنفاوی اطراف و حضور یا عدم متاستاز است.

این ارزیابی معمولاً بر اساس آزمایشات بالینی و رادیوگرافی (CT scan و MRI) و در برخی موارد، کشفیات حین جراحی صورت می‌گیرد. دو سیستم برای staging تومور:

سیستم TNM:

T: primary Tumor size
N: lymph Nodes involved
M: Metastasis

T1, T2, T3 و T4 افزایش سایز ضایعه اولیه را نشان می‌دهند.

N0, N1, N2 و N3: نشانگر درگیری پیش‌رونده گره‌های لنفاوی

M0 و M1 عدم متاستاز و حضور متاستاز را بیان می‌کنند.

سیستم AJC (American Joint Committee):

مراحل 0 تا IV، فاکتورهای زیر را به صورت ادغام شده دارند:

- سایز ضایعه اولیه
- گسترش به غدد لنفاوی
- متاستاز به نواحی دور دست

👉 نکته: فایده دانستن stage، در تعیین نوع درمان و بقای ۵ ساله بیمار است (stage بالاتر: بقای پایین‌تر و پروگنوز بدتر).

تشخیص آزمایشگاهی سرطان:

در ارزیابی‌های آزمایشگاهی سرطان یا کل تومور مورد مطالعه قرار می‌گیرد و یا از آن نمونه‌برداری (بیوپسی، آسپیراسیون و گستره‌های سایتولوژیک) می‌شود.

روش‌های مورفولوژیک:

برش یا بیوپسی: اگر برش ضایعه ممکن نباشد، برای انتخاب یک مکان مناسب برای بیوپسی یک توده بزرگ، باید به این نکته توجه داشت که مرزها ممکن است به خوبی واضح نباشند و امکان دارد مرکز تومور هم به طور وسیعی دچار نکروز شده باشد.

آسپیراسیون توسط سوزن ظریف (FNA): آسپیره کردن سلول‌ها از یک توده و بررسی سلولی اسمیر (گستره) روی لام صورت گرفته و معمولاً برای ضایعات قابل لمس (palpable) پستان، تیروئید، پانکراس، غدد لنفاوی و غدد بزاقی استفاده می‌شود.

☑ سوال: خانمی ۴۰ ساله با توده قابل لمس در پستان مراجعه نموده است. کدام اقدام تشخیصی زیر به طور شایع‌تری جهت نمونه‌گیری انجام می‌شود (پزشکی شهریور ۹۲)؟

- ۱- Fine needle aspiration
- ۲- Excisional biopsy
- ۳- Frozen section
- ۴- Immunocytochemistry

پاسخ: گزینه ۱

اسمیرهای سایتولوژیک (پاپانیکولا): به طور گسترده برای کارسینوم سرویکس اغلب در مرحله درجا به کار می‌رود. سلول‌های نئوپلاستیک نسبت به سایر سلول‌ها چسبندگی کمتری داشته و داخل ترشحات ریزش پیدا می‌کنند. برای بررسی کارسینوم سرویکس توسط سوآپ از سلول‌های سنگفرشی سرویکس پاپ-اسمیر تهیه می‌شود تا آلودگی یا عدم آلودگی به HPV مورد بررسی قرار بگیرد (غربال‌گری و بررسی دیسپلازی قبل از تومور).

تشخیص برش فریزشده (frozen-section): نمونه به سرعت فریز شده و برش داده می‌شود. در این روش، ارزیابی‌های هیستولوژیک درون ۱۵ دقیقه به منظور ارزیابی clean margin پس از برداشتن تومور در جراحی صورت می‌گیرد.

یکی از معمول ترین مارکرها، هورمون PSA برای غربالگری سرطان پروستات در آقایان است. PSA به طور طبیعی در حد ۳ تا ۴ نانوگرم از پروستات ترشح می شود. اگر مقدار آن کمی بیشتر شود می تواند نشان دهنده تومور خوش خیم باشد (benign prostatic hyperplasia) اما اگر مقدار آن به ۴۰ یا ۵۰ یا ۱۰۰ واحد برسد، نشان دهنده سرطان است (prostatic adenocarcinoma).

❑ سؤال: کدام یک از جملات زیر در ارتباط با آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) در تشخیص پروستات صحیح تر است (پزشکی مرداد ۸۷)؟

- ۱- تست با حساسیت بالا می باشد
 - ۲- تست اختصاصی محسوب می شود
 - ۳- تست با حساسیت پایین می باشد
 - ۴- تست با حساسیت و ویژگی پایین می باشد
- پاسخ: گزینه ۴

برای مثال فردی دچار سرطان تیروئید شده و تیروئید به طور کامل خارج شده است. در این حالت می توان از مارکر تایروگلوبولین برای پیگیری درمان و عود بیماری استفاده کرد. در این روش مقدار تایروگلوبولین (به طور معمول در تیروئید تولید می شود) در بدن اندازه گیری می شود. اگر مقدار آن نزدیک به صفر بود می توان به این نتیجه رسید که سرطان برطرف شده است. ۳ تا ۴ ماه بعد، دوباره تایروگلوبولین اندازه گیری می شود اگر مقدار آن بالا رفته باشد نشان دهنده عود تومور در مراحل دیگری است.

👉 نکته: در غربالگری کانسر سرویکس، از تومورمارکر استفاده نمی کنیم و از سیتولوژی و تهیه پاپاسیر استفاده می شود.

آنتی ژن کارسینوما بریونیک (CEA) هم اختصاصی نبوده و در موارد زیر بالا می رود:

- کارسینوما کولورکتال (۶۰ تا ۹۰ درصد)
- کانسر پانکراس (۵۰ تا ۸۰ درصد)
- تومورهای شکم و پستان (۲۵ تا ۵۰ درصد)

آلفا فئوپروتئین (AFP) کمی اختصاصی تر بوده و در کارسینوما هیپاتوسلولار و برخی کانسرهای تخمدان و بیضه بالا می رود.

ایمونوهستوشیمی (سایتوژنیک): مخصوص بافت نرم (که به علت شباهت قابل تشخیص از یکدیگر نیستند) و زمانی است که تشخیص نوع تومور و تمایز آن ممکن نباشد. در این روش آنتی-بادی های معلوم علیه پروتئین های سطح تومور برای رنگ آمیزی و تشخیص نوع تومور مورد استفاده قرار می گیرد. مثلاً شناسایی PSA (آنتی ژن اختصاصی پروستات) در متاستاز، رسپتورهای استروژن و HER2/neu (تقویت EGF) مداخله درمانی مستقیم در کانسرهای پستان را ممکن می کند. در صورت تقویت ژن EGF، غشا در رنگ آمیزی IHC قهوه ای پررنگ می شود.

از این روش برای طبقه بندی لوسمی ها و لنفوم ها که نمی توان با استفاده از سایر روش های مورفولوژی آن ها را تشخیص داد. برای تعیین منشأ تومورهای متاستاتیک و تشخیص مولکول هایی که اهمیت پروگنوتیک و درمانی دارند نیز از این روش استفاده می شود.

❑ سؤال: برای تشخیص منشأ سلولی سرطان هایی که در مطالعه هیستولوژی روتین تومور با عدم تمایز مشخص شده است، کدام یک از تکنیک های زیر استفاده می شود (پزشکی اسفند ۹۲)؟

- ۱- Fine needle aspiration
 - ۲- Frozen section
 - ۳- Immunocytochemistry
 - ۴- Karyotype
- پاسخ: گزینه ۳

فلوسایتومتري: به صورت روتین در طبقه بندی لوسمی ها و لنفوم ها به کار می رود. در این روش، از آنتی بادی های فلورسنت علیه مولکول های سطح سلول و آنتی ژن های مربوط به تمایز، به منظور تعیین فنوتیپ سلول های بدخیم استفاده می شود.

تومورمارکرها (سنگش های بیوشیمیایی):

هر چند ارزیابی های بیوشیمیایی برای آنزیم های مرتبط با تومورها ابزار تشخیصی قطعی برای سرطان نیست اما برای غربالگری، تعیین کارایی درمان و نشان دادن عود بیماری مؤثرند.

نکته قابل توجه این است که این مارکرها فاقد اختصاصیت و حساسیت کافی اند. برای مثال CA19-9 هم در سرطان پستان و هم در سرطان پانکراس افزایش می یابد و اختصاصی نیست.

پاتولوژی عمومی



جلسه هجدهم و نوزدهم: بیماری‌های اطفال

مدرس: دکتر منتظر

نویسنده: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

- ✓ هموراژ (خونریزی) نوزاد
- ✓ بیماری‌های سیستم گردش خون

علل اصلی مرگ و میر در کودکان ۱ تا ۴ سال؛ به ترتیب:

- ✓ تصادفات (صدمات ناخواسته)
- ✓ ناهنجاری‌های مادرزادی، دفورمیتی‌ها و ناهنجاری‌های کروموزومی
- ✓ حملات فیزیکی (قتل)
- ✓ نئوپلاسم‌های بدخیم
- ✓ بیماری‌های قلبی

بسیاری بیماری‌های شیرخوارگان و کودکان، خاستگاه ژنتیکی دارند. سایر بیماری‌ها، اگرچه ژنتیکی نیستند، منحصر به کودکان بوده و یا آشکال شاخص‌شان در این جمعیت بروز می‌یابند و بنابراین در دسته بیماری‌های اطفال (pediatric diseases) قرار می‌گیرند.

طی هر دوره تکاملی، شیرخواران و کودکان در معرض گروه‌های مختلفی از بیماری‌ها قرار می‌گیرند.

واضح است که بیماری‌های دوران شیرخوارگی یا نوپایی (یعنی طی سال اول زندگی)، دارای بیشترین ریسک مرگ و میر هستند. طی این دوره، بیشک دوران نوزادی (neonatal) (۴ هفته اول پس از تولد) خطرناک‌ترین زمان است.

جزوه ۹۴: برای سهولت مطالعه بیماری‌های کودکان، آن‌ها را در چند دسته تقسیم می‌کنیم: دوران نوزادی (neonatal) در ماه اول، دوران نوپایی یا شیرخوارگی (infancy) در سال اول، ۱ تا ۴ سالگی، ۵ تا ۹ سالگی و نیز ۱۰ تا ۱۴ سالگی

حوادث perinatal به حوادث حوالی زایمان (کمی قبل از زایمان در کانال زایمان و نیز کمی پس از زایمان) اطلاق می‌شود که به بروز بیماری‌های اطفال می‌انجامد. مثال: اثرات هایپوکسی نوزاد حین عبور از کانال زایمان در دوران شیرخوارگی

در جدول صفحه بعد، دلایل مرگ و میر در سال اول (دوره شیرخوارگی) و نیز طی سال اول تا چهارم زندگی آورده شده است. علل اصلی مرگ و میر در دوران شیرخوارگی (۱ سال اول)؛ به ترتیب:

- ✓ ناهنجاری‌های مادرزادی، دفورمیتی‌ها و آنومالی‌های کروموزومی
- ✓ بیماری‌های مربوط به بارداری کوتاه‌مدت (زایمان زودرس) و وزن کم هنگام تولد
- ✓ سندروم مرگ ناگهانی شیرخوار (SIDS)
- ✓ نوزاد اثرپذیرفته از مشکلات مادر در دوران بارداری
- ✓ نوزاد اثرپذیرفته از مشکلات مرتبط با حفت، بند ناف و غشاهای
- ✓ سندروم زجر تنفسی نوزاد
- ✓ تصادفات (صدمات ناخواسته)

Cause*	Rate†
Under 1 Year	677.3
Congenital malformations, deformations, and chromosomal anomalies Disorders related to short gestation and low birth weight Sudden infant death syndrome (SIDS) Newborn affected by maternal complications of pregnancy Newborn affected by complications of placenta, cord, and membranes Respiratory distress syndrome of newborn Accidents (unintentional injuries) Bacterial sepsis of newborn Neonatal hemorrhage Diseases of the circulatory system	
1–4 Years	28.2
Accidents (unintentional injuries) Congenital malformations, deformations, and chromosomal abnormalities Assault (homicide) Malignant neoplasms Diseases of the heart‡	
5–9 Years	13.6
Accidents (unintentional injuries) Malignant neoplasms Congenital malformations, deformations, and chromosomal abnormalities Assault (homicide) Diseases of the heart	
10–14 Years	16.7
Accidents (unintentional injuries) Malignant neoplasms Assault (homicide) Intentional self-harm (suicide) Congenital malformations, deformations, and chromosomal abnormalities	

ناهنجاری‌ها معمولاً چندعاملی (multifactorial) هستند و در اثر نقص در یک ژن یا کروموزوم واحد رخ نمی‌دهند.

ناهنجاری‌ها می‌توانند به الگوهای متفاوتی ظاهر شوند. در برخی تظاهرات بالینی، مانند بیماری‌های قلبی مادرزادی، ممکن است یک سیستم بدن درگیر باشد؛ در حالی که در سایر موارد، چندین ناهنجاری، چندین ارگان و بافت را درگیر می‌کنند.

ناهنجاری‌ها در انسان در طیفی از نظر شدت قرار می‌گیرند که یک سر آن، فرم اتفاقی با علائمی که مغایرت زیادی با حیات ندارند (incidental) و سر دیگر آن فرم کشنده (lethal) قرار دارد.

مثال ۱: polydactyly (داشتن یک یا تعداد بیشتری انگشت اضافه) و syndactyly (به هم چسبیدن انگشتان)، اگر همراه با علائم دیگر نباشند، عواقب عملکردی کمی دارند.



مثال ۲: شکاف لب یا لب‌شکری (cleft lip) همراه با شکاف کام یا بدون آن، اگر به تنهایی رخ دهد (isolated)، با حیات سازگار است.



علل اصلی مرگ و میر در کودکان ۵ تا ۹ سال؛ به ترتیب:

- ✓ تصادفات (صدمات ناخواسته)
- ✓ نئوپلاسم‌های بدخیم
- ✓ ناهنجاری‌های مادرزادی، دفورمیتی‌ها و آنومالی‌های کروموزومی
- ✓ حملات فیزیکی (قتل)
- ✓ بیماری‌های قلبی

علل اصلی مرگ و میر در کودکان ۱۰ تا ۱۴ سال؛ به ترتیب:

- ✓ تصادفات (صدمات ناخواسته)
- ✓ نئوپلاسم‌های بدخیم
- ✓ حملات فیزیکی (قتل)
- ✓ صدمه عمدی به خود (خودکشی)
- ✓ ناهنجاری‌های مادرزادی، دفورمیتی‌ها و ناهنجاری‌های کروموزومی

نیاز به حفظ جزئیات نیست. فقط کفایت بدانیم در هر گروه سنی، چه عواملی، عامل اصلی مرگ و میر هستند.

آنومالی‌های (ناهنجاری‌های) مادرزادی:

آنومالی‌های مادرزادی، نقایص ساختاری هستند که در بدو تولد وجود دارند؛ اگرچه برخی از آن‌ها مانند نقایص قلبی و آنومالی‌های کلیوی، ممکن است تا چندین سال، علائم بالینی خود را بروز ندهند.

آنومالی‌های مادرزادی، علت مهمی در مرگ و میر شیرخواران محسوب می‌شوند. علاوه بر این، این نقایص ساختاری، علت مهمی در ناخوشی‌ها، ناتوانی‌ها و مرگ در سال‌های اولیه زندگی نیز محسوب می‌شوند.

توضیح برخی اصطلاحات مرتبط با خطاهای مورفوژنز (ریخت‌زایی):

۱- ناهنجاری یا بدشکلی (malformation):

Malformation ها، خطاهای اولیه (primary error) در مورفوژنز هستند. به بیان دیگر، این موارد، در اثر پروسه تکاملی ذاتاً غیرطبیعی به وجود می‌آیند (فرایندهای ذاتی غیرطبیعی مربوط به تکامل).

عوامل محیطی متعددی می‌توانند سبب از هم‌گسیختگی‌ها بشوند. از هم‌گسیختگی‌ها توارث‌پذیر نبوده و بنابراین با خطر عود در بارداری‌های بعدی همراه نیستند.

جزوه ۹۴: disruption. یک دفورمیشن خیلی شدید و تخریب ثانویه اندام‌های سابقاً نرمال است؛ یعنی اختلالی با منشأ خارجی به جنین در حال تکامل وارد شده و تمایزی که در حال انجام بوده را کاملاً قطع کرده؛ مثلاً پایی که در حال تمایز طبیعی بوده، بند نافی دورش پیچیده و پا مثلاً از زانو به پایین تشکیل نشده است. نمونه کلاسیک قطع‌شدگی: پیچیدن نوار آمنیونی به دور بخشی از بدن جنین در حال تکامل

۳- از شکل‌افتادگی (deformation):

دفورمیتی‌ها مانند از هم‌گسیختگی‌ها، نشان‌دهنده یک آشفستگی خارجی در طی تکامل هستند و خطای داخلی مورفوژنز محسوب نمی‌شوند.

دفورمیتی‌ها مشکلات متداولی هستند که بر روی تقریباً ۲ درصد نوزادان تازه متولد شده، با شدت‌های مختلف اثر می‌گذارند.

پاتوژنز دفورمیتی‌ها: تحت فشار قرار گرفتن جنین در حال تکامل به صورت موضعی یا کامل توسط نیروهای بیومکانیکی، منجر به انواع ناهنجاری‌های ساختاری می‌شود. شایع‌ترین علت این دفورمیتی‌ها، محدودیت فضای رحم است.

بین هفته‌های ۳۵ تا ۳۸ بارداری، افزایش سریع اندازه جنین، از رشد رحم پیشی گرفته و مقدار نسبی مایع آمنیوتیک (که به صورت یک بالشتک ضربه‌گیر عمل می‌کند) نیز کاهش می‌یابد. بنابراین حتی جنین طبیعی نیز می‌تواند در معرض درجات مختلفی از محدودیت‌های فضایی رحم قرار بگیرد.

عوامل متعدد دیگری نیز سبب افزایش احتمال فشردگی بیش از حد جنین می‌شوند؛ از جمله: شرایط مرتبط با مادر مانند اولین بارداری، رحم کوچک، بدشکلی رحمی (مانند رحم دو شاخ (bicornuate))، لیومیوما (فیبروئید رحم (نوعی تومور خوش‌خیم رحم که همراه بارداری بزرگ می‌شوند)) و شرایط مرتبط با جنین مانند چندقلویی، پرازناسیون (presentation) غیرطبیعی جنین و غیره.

مثال ۳: مرده‌زایی (stillbirth) زیر، نشان‌دهنده یک malformation شدید و کشنده است که در آن، ساختارهای میانی صورت به هم الحاق شده یا فرم غیر طبیعی دارند. در اکثر موارد، این درجه از اختلال ریخت‌زایی (dysmorphogenesis) با آنومالی‌های داخلی شدید مانند نقص در تکامل مغز و نقایص قلبی مرتبط است.

جزوه ۹۴: عفونت‌ها نیز ممکن است مسبب این ناهنجاری‌ها باشند.

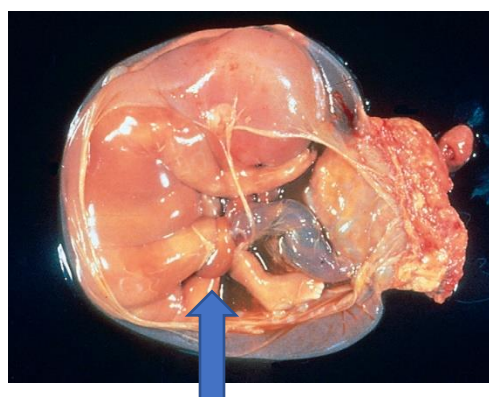
مثال دیگر malformation: آنسفالی (فقدان سر)



۲- از هم‌گسیختگی یا قطع‌شدگی (Disruption):

Disruptionها از تخریب ثانویه یک ارگان یا ناحیه‌ای از بدن حاصل می‌شوند که پیش از آن، از نظر تکاملی، طبیعی بوده است. بنابراین، بر خلاف malformationها، disruptionها از یک آشفستگی خارجی (و نه داخلی) در روند مورفوژنز ناشی می‌شوند.

مثال: نوارهای آمنیونی (amniotic bands): که به پارگی آمنیون و در نتیجه، تشکیل نوارهای اطلاق می‌شوند که جنین در حال تکامل را در بر گرفته، جنین را تحت فشار قرار داده یا به بخش‌هایی از جنین متصل می‌شوند. در شکل زیر، نوار آمنیونی را می‌بینید که از بخش بالایی کیسه آمنیون منشأ گرفته و پای جنین را در بر گرفته است.



سكانس معمولاً علت خارجی دارد، برخلاف سندروم که بیشتر علت داخلی دارد.

در تصویر زیر، نوزاد مبتلا به سكانس پاتر را مشاهده می‌کنید که به دلیل الیگوهایدرآمنیوس، چهره تخت و پاهای بدشکل (talipes equinovarus یا clubfoot) (پاچنبیری)) دارد.



علاوه بر این ۴ تعریف کلی، برخی اصطلاحات عمومی نیز به ارگان‌ها اطلاق می‌شوند. Malformation های خاص:

- آژنزی به فقدان کامل یک ارگان اشاره دارد.
- آپلازی و هایپوپلازی، به ترتیب، تکامل ناکامل (incomplete development) و تکامل کمتر از حد طبیعی (underdevelopment) را نشان می‌دهند.
- آترزی، غیاب منفذ (opening) (انسداد لومن) را توصیف می‌کند که معمولاً در مورد ارگان احشایی توخالی یا مجاری مانند مجاری گوارشی (مری، دئودنوم و روده) و صفراوی و تنفسی (برونش) به کار می‌رود.

جزوه ۹۴: تفاوت آژنزی با آپلازی: در آژنزی اگر از نظر ژنتیکی همه سلول‌های فرد را بررسی کنیم، حتی سلول‌های اولیه را هم نخواهیم یافت. مثلاً در کلیه یک سری سلول از بالا، کنار ستون

۴- سكانس یا توالی (sequence):

سكانس به آنومالی‌های مادرزادی چندگانه اطلاق می‌شود که از اثرات ثانویه یک انحراف و ناهنجاری متمرکز واحد در ارگانوژنز (تشکیل ارگان یا اندام‌زایی) حاصل شده است.

اتفاق اولیه می‌تواند یک malformation, deformation یا disruption یعنی یک اختلال داخلی یا خارجی باشد.

مثال بارز سكانس، توالی الیگوهایدرآمنیوس (یا Potter) است که به کاهش حجم مایع آمنیوتیک دور جنین اشاره دارد.

در سندروم پاتر، تحت فشار قرار گرفتن جنین به دلیل الیگوهایدرآمنیوس قابل توجه، به یک فنوتیپ کلاسیک در نوزاد تازه‌متولدشده منجر می‌شود که شامل موارد زیر است:

- مسطح شدن اجزای صورت (flattened facies)
- ناهنجاری‌های مکانی دست‌ها و پاها و پاچنبیری
- ممکن است مفاصل لگن (hip) دچار دررفتگی و dislocation بشوند (CDH).
- رشد دیواره قفسه سینه و ریه‌های درون آن نیز ممکن است تحت تأثیر قرار بگیرد و ریه‌ها به دلیل عدم گسترش قفسه سینه، تحت فشار قرار گرفته و تمایز خوبی نداشته باشند (هایپوپلازی ریه).

الیگوهایدرآمنیوس می‌تواند به دلایل مختلف شامل انواع اختلالات مرتبط با مادر، جفت یا جنین ایجاد شود؛ مانند:

- ✓ **نشت مزمن مایع آمنیوتیک به دلیل پارگی کیسه آمنیون**
- ✓ **نارسایی رحمی - جفتی ناشی از افزایش فشار خون (هایپرشن) یا توکسمی شدید در مادر**
- ✓ **عدم تشکیل (آژنزی) کلیه‌های جنین (زیرا مثانه جنین، مخزن بزرگی برای مایع آمنیوتیک است).**

جزوه ۹۴: اگر مایع آمنیوتیک کم باشد، ممکن است جنین نتواند حرکت کند و سر به سمت پایین قرار نگیرد. در این حالت از طریق زایمان breech به دنیا خواهد آمد (جنین با پا یا باسن از رحم خارج می‌شود).

Table 6-7 Causes of Congenital Malformations in Humans

Cause	Frequency of Malformations* (%)
Genetic	
Chromosomal aberrations	10-15
Mendelian inheritance	2-10
Environmental	
Maternal/placental infections	2-3
Rubella	
Toxoplasmosis	
Syphilis	
Cytomegalovirus infection	
Human immunodeficiency virus infection	
Maternal disease states	6-8
Diabetes	
Phenylketonuria	
Endocrinopathies	
Drugs and chemicals	~1
Alcohol	
Folic acid antagonists	
Androgens	
Phenytoin	
Thalidomide	
Warfarin	
13-Cis-retinoic acid	
Others	
Irradiation	~1
Multifactorial	20-25
Unknown	40-60

در میان عفونت‌های ویروسی، ابتلای مادر به سرخچه طی ۱۸ هفته اول بارداری، در قرن ۱۹ و اوایل قرن ۲۰، مشکل اساسی برای جنین محسوب می‌شد. خوشبختانه میزان ابتلای مادران به سرخچه و مشکلات ناشی از آن در جنین (rubella embryopathy)، به دلیل واکسیناسیون در کشورهای توسعه‌یافته کاهش یافته است.

جزوه ۹۴: علائم سندرم سرخچه در نوزادان: کاتاراکت (آب مروارید)، اشکالات قلبی و کری. CMV برخلاف سرخچه، چند هفته دیرتر خطر ایجاد می‌کند (در سه‌ماهه دوم بارداری).

داروی تالیدومید (یک آرامبخش)، سبب بروز ناهنجاری‌های اندام با احتمال بسیار بالا (۵۰ تا ۸۰ درصد) می‌شود.

فقرات پایین می‌آیند و از پایین سلول‌های اوروژنیتال بالا می‌روند. این دو گروه روی هم قرار می‌گیرند و کلیه را می‌سازند. حال اگر ما حتی این سلول‌های اولیه را هم نداشته باشیم، آژنزی داریم اما اگر سلول‌های اولیه را داشته باشیم ولی تمایز پیدا نکرده باشند، آپلازی داریم.

اتیولوژی:

دلایل شناخته‌شده خطاها در malformation‌های انسانی، می‌توانند در سه دسته عمده قرار بگیرند: ژنتیکی، محیطی و چندعاملی (مولتی‌فاکتوریال - شایع‌تر از دو دسته دیگر مانند شکاف کام).

علت تقریباً نیمی از موارد گزارش شده، هنوز ناشناخته است.

دلایل ژنتیکی malformation‌ها، همه مکانیسم‌های بیماری‌های ژنتیک را شامل می‌شود. تقریباً تمام سندروم‌های کروموزومی با malformation‌های مادرزادی مرتبطند. مثال‌های آن، سندروم داون و دیگر تریزومی‌ها، سندروم ترنر و سندرم کلاینفلتر است.

دلایل ناهنجاری‌های مادرزادی را در جدول روبه‌رو مشاهده می‌کنید.

عوامل ژنتیک: انحرافات کروموزومی و وراثت مندلی (ژنی)

عوامل محیطی:

- ❖ عفونت‌های مادری - جفتی مانند سرخچه (rubella)، توکسوپلاسموز، سفلیس، عفونت سیتومگالوویروسی (CMV) و HIV
- ❖ بیماری‌های مادر مانند دیابت، فنیل‌کتونوریا و اندوکرینوپاتی‌ها
- ❖ داروها و مواد شیمیایی تراتوژن (عامل کمتر از ۱٪ ناهنجاری‌های مادرزادی) مانند الکل، آنتاگونیست‌های اسیدفولیک، آندروژن‌ها، فنیتوئین، تالیدومید، وارفارین (ضدانعقاد خوراکی)، داروهای ضد تشنج (anticonvulsants) و 13-Cis retinoic acid که برای درمان آکنه شدید تجویز می‌شود.
- ❖ پرتوتابی

در اوایل دوره رویانی (۳ هفته اول پس از لقاح)، یک عامل آسیب- رسان یا به سلول‌های کافی برای ایجاد مرگ و سقط آسیب وارد می‌کند یا فقط به چند سلول آسیب می‌زند که احتمالاً به جنین اجازه می‌دهد بدون هیچ‌گونه نقصی، بهبود یابد (یعنی حالت بینابینی وجود ندارد؛ یا رویان می‌میرد یا بدون مشکل، مراحل تکامل داخل رحمی را طی می‌کند).

جزوه ۹۴: در مدت یکی دو هفته اول پس از لقاح که بشر عصیان‌گر (!) به شکل اووم است، قرار گرفتن در معرض عامل آسیب‌رسان منجر به تبدیل اووم به blighted ovum و مرگ می‌شود. blighted ovum: حالتی که در آن، رویان هرگز تکامل نیافته یا تکاملش متوقف می‌شود.

بین هفته‌های سوم و نهم، رویان به تراتوژن بسیار حساس و آسیب- پذیر است و اوج حساسیت در این دوره، بین هفته چهارم و پنجم است. در این دوره اندام‌ها از لایه‌های سلول‌های زایا به وجود می- آیند.

در دوره جنینی که به دوره پس از ارگانونز (اندام‌زایی) اطلاق می- شود، رشد بیشتر و بلوغ ارگان‌ها را شاهدیم. در این دوره، حساسیت به عوامل تراتوژن کاهش می‌یابد و سطح آسیب‌پذیری پایین می‌آید. در عوض، جنین به عقب‌ماندگی و کندی رشد یا آسیب به ارگان- های از قبل شکل‌گرفته حساس و آسیب‌پذیر می‌شود.

جزوه ۹۴: اگر در دوره جنینی آسیبی وارد شود، اشکالات در حد فیزیولوژیک خواهند بود؛ یعنی ارگان به اندازه کامل خود می‌رسد، شکل درست می‌گیرد ولی از نظر فیزیولوژیک دچار مشکل است، یا این‌که اشکالات مورفولوژیک خیلی کوچک خواهد داشت.

بنابراین امکان دارد یک عامل بسته به زمان‌بندی مختلف طی بارداری، آنومالی‌های متفاوتی را ایجاد کند.

۲- تعامل پیچیده بین تراتوژن‌های محیطی و نقایص ژنتیکی ذاتی (داخلی) با این واقعیت توضیح داده می‌شود که ویژگی‌های بدشکلی ناشی از صدمات محیطی اغلب می‌توانند با نقایص ژنتیکی در مسیرهای هدف این تراتوژن‌ها جمع شوند.

برخی مثال‌های این اصل:

جزوه ۹۴: داروها بر اساس خاصیت تراتوژنیک خود به چهار دسته A, B, C و D تقسیم می‌شوند. نوع D در دوران بارداری اصلاً تجویز نمی‌شوند. مصرف داروهای نوع A مانند استامینوفن بلامانع است. داروهای C بهتر است تجویز نشوند.

الکل، یک تراتوژن محیطی مهم به شمار می‌رود. جنین‌های مادرانی که در بارداری الکل مصرف می‌کنند، عقب‌ماندگی‌های رشدی prenatal و postnatal (قبل و بعد از تولد)، آنومالی‌های صورت (میکروسفالی، شکاف‌های پلکی کوتاه و هایپوپلازی ماگزایلا (فک بالا)) و اختلالات روانی - حرکتی (سایکوموتوری) (اختلالات حرکتی در وضعیت روانی خودآگاه) نشان می‌دهند. به مجموعه این مشخصات، سندروم جنینی الکل گفته می‌شود.

بروز بالای سقط‌های خودبه‌خودی، زایمان‌های زودرس (premature labor) و ناهنجاری‌های جفتی در میان مادران باردار سیگاری ناشی از نیکوتین دیده می‌شود. نوزادان این مادران، اغلب وزن پایینی هنگام تولد داشته و مستعد سندروم مرگ ناگهانی نوزاد (SIDS) هستند.

دیابت شیرین (diabetes mellitus)، یک عامل شایع ناهنجاری مادرزادی بوده و هایپرانسولینمی جنینی به دلیل هایپرگلاسمی (افزایش قند خون) مادر، به ماکروزومی جنین (افزایش جثه جنین به دلیل ارگانومگالی (بزرگ شدن ارگان‌ها) و افزایش چربی بدن و توده عضلانی)، آنومالی‌های قلبی، نقایص لوله عصبی و سایر malformationهای CNS منجر می‌شود.

پاتوژنز:

پاتوژنز ناهنجاری‌های مادرزادی پیچیده بوده و هنوز، مقدار کمی از آن دانسته شده است اما دو قانون کلی پاتولوژی تکامل، صرف نظر از عامل اتیولوژیک زمینه، آشکار شده‌اند:

۱- زمان قرار گرفتن در معرض عامل تراتوژن پیش از تولد، اثر مهمی روی امکان بروز آنومالی و نوع آن دارد.

تکامل داخل رحمی انسان را می‌توان به دو مرحله تقسیم کرد: (۱) دوره رویانی (embryonic period) در ۹ هفته اول بارداری و (۲) دوره جنینی (fetal period) که با تولد خاتمه می‌یابد.

برعکس، قرار گرفتن در معرض بیش از حد رتینوئیک اسید نیز تراتوژنیک است. نوزادانی که از مادرانی متولد می‌شوند که برای درمان آکنه شدید، تحت درمان با اسید رتینوئیک قرار دارند، دارای یک فنوتیپ قابل پیش‌بینی هستند (امبریوپاتی اسید رتینوئیک)؛ از جمله نقایص CNS، قلب و craniofacial مانند شکاف لب (لب‌شکری) و شکاف کام (کام‌شکری).

شکاف کام می‌تواند از نقص در تنظیم اجزای مسیر سیگنالینگ فاکتور رشد تغییردهنده بتا ($TGF-\beta$) با واسطه اسید رتینوئیک ناشی شود که در پالاتوژنز نقش دارد.

نارس بودن

نارس بودن (prematurity) دومین علت شایع مرگ و میر نوزادان است (بعد از ناهنجاری‌های مادرزادی) و با سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته تعریف می‌شود.

همان‌طور که انتظار می‌رود، وزن نوزادانی که قبل از اتمام دوره حاملگی به دنیا آمده‌اند، کمتر از حد طبیعی است (زیر ۲۵۰۰ گرم).

عمده‌ترین عوامل خطر ساز (risk factors) نارس بودن عبارتند از: پارگی زودرس غشاهای دور جنین، عفونت داخل رحمی که منجر به التهاب غشاهای جفت می‌شود (کورپوآمینونیت)، ناهنجاری‌های ساختاری رحم، دهانه رحم و جفت و بارداری‌های متعدد (به عنوان مثال، دوقلو باردار بودن).


کاملاً ثابت شده است که کودکانی که قبل از اتمام دوره کامل بارداری متولد می‌شوند، بیماری (morbidity) و مرگ و میر (mortality) بیشتری نسبت به نوزادان کامل نشان می‌دهند. عدم بلوغ سیستم‌های ارگانی در نوزادان نارس، آن‌ها را به ویژه در برابر چندین عارضه مهم آسیب‌پذیر می‌کند:

- ✓ سندروم زجر تنفسی (RDS) که بیماری غشای هیالین (HMD) نیز نامیده می‌شود.
- ✓ انتروکولیت نکرروزان (NEC)
- ✓ سپسیس
- ✓ خونریزی داخل بطنی و ماتکریس زایا
- ✓ عواقب بلندمدت مانند تأخیر در تکامل

سیکلوپامین یک تراتوژن گیاهی است. گوسفندهای بارداری که از گیاهان حاوی سیکلوپامین تغذیه می‌کنند، برهه‌ایی به دنیا می‌آورند که دارای ناهنجاری‌های شدید سر و صورت (craniofacial) از جمله هولوپروزنسفالی (HPE) و سیکلویا (تک‌چشمی) هستند.

این ترکیب یک مهارکننده قوی سیگنالینگ Hedgehog در رویان است. جهش‌های ژن‌های Hedgehog در جنین‌های دارای هولوپروزنسفالی دیده می‌شود. هولوپروزنسفالی شایع‌ترین نقص رشد مغز قدامی (forebrain) و میانه صورت (midface) در انسان است.

مسیر سیگنالینگ Hedgehog نقشی اساسی در ریخت‌زایی این ساختارها دارد و جهش‌های از دست دادن عملکرد اجزای جداگانه در این مسیر، در خانواده‌هایی با سابقه هولوپروزنسفالی مکرر گزارش شده است.

 **بیشتر بدانید:** هولوپروزنسفالی: نوعی اختلال ساختاری مغز است که در اثر عدم تقسیم طبیعی پروژنسفالون (پیشانی جنینی) به دو لوب نیمکره مغزی ایجاد شده و می‌تواند با نقایص صورت از جمله فاصله نزدیک چشم‌ها، کوچک بودن اندازه سر و شکاف کام و لب و غیره همراه باشد.

سیکلویا: یک آنومالی مادرزادی است که فقط یک چشم وجود دارد. این چشم در مرکز و معمولاً در ریشه بینی قرار دارد.

والپروئیک اسید یک داروی ضد صرع است که به عنوان تراتوژن شناخته شده است. اسید والپروئیک، بیان خانواده‌ای از عوامل رونویسی مهم و بسیار حفظ‌شده طی تکامل (highly conserved) را که به عنوان پروتئین‌های homeobox (HOX) شناخته می‌شوند، مختل می‌کند.

در مهره‌داران، پروتئین‌های HOX در طرح‌ریزی اندام‌ها، مهره‌ها و ساختارهای جمجمه و صورت (craniofacial) نقش دارند: امبریوپاتی اسید والپروئیک.

رتینوئیک اسید تمام ترانس مشتق شده از ویتامین A (رتینول) برای تکامل و تمایز طبیعی ضروری است و فقدان آن در حین امبریوژنز (تشکیل رویان)، منجر به ایجاد مجموعه‌ای از ناهنجاری‌ها می‌شود که بر چندین ارگان و سیستم تأثیر می‌گذارند؛ از جمله چشم، دستگاه ادراری تناسلی، سیستم قلبی عروقی، دیافراگم و ریه‌ها.

سندروم زجر تنفسی نوزادان (NRDS):

دلایل زیادی برای زجر تنفسی نوزاد تازه متولد شده وجود دارد؛ از جمله تجویز بیش از حد داروهای آرام بخش برای مادر مثلاً هنگام سزارین، آسیب به سر جنین هنگام زایمان، آسپیراسیون خون یا مایع آمنیوتیک و هایپوکسی داخل رحمی ثانویه ناشی از تحت فشار قرار گرفتن گردن به دلیل پیچیدگی بند ناف در اطراف آن.

با این حال شایع ترین علت زجر تنفسی در نوزادان، سندروم زجر تنفسی (RDS) است که به دلیل تشکیل غشاهایی در فضاهای هوایی (آلئول‌های) محیطی، بیماری غشای هیالین نیز نامیده می شود.

RDS اساساً بیماری نوزادان نارس است که در حدود ۶۰٪ از نوزادان متولد شده در کمتر از ۲۸ هفته بارداری، ۳۰٪ از متولدین بین ۲۸ تا ۳۴ هفته بارداری و کمتر از ۵٪ از متولدین بعد از ۳۴ هفته بارداری رخ می دهد.

همچنین ارتباط قوی با جنس مذکر (نوزاد پسر)، دیابت مادر و زایمان با سزارین وجود دارد.

جزوه ۹۴: نوزادانی که طبیعی (از طریق کانال زایمان) به دنیا می آیند، به دلیل استرس زیادی که به آن‌ها وارد می شود، ترکیباتی مثل کورتیزول، آدرنالین، نورآدرنالین ترشح می کنند که این‌ها خود به بلوغ ریه و ترشح سورفاکتانت کمک می کنند. حال اگر فرد با عمل سزارین به دنیا بیاید، این استرس را تحمل نمی کند و ممکن است درجاتی از عدم تمایز و بلوغ ریه را نشان دهد. در زجر تنفسی، نوزاد ابتدا سعی میکند ریه هایش را با دم هوا باز کرده و تنفس کند ولی خیلی زود خسته می شود و دیگر نمی تواند به واسطه عضلات بین دنده ای و دیافراگم، ریه را باز کند و سیانوزه می شود (دور لب، انتهای انگشتان و بینی).

نقص بنیادی در RDS، عدم توانایی ریه نابالغ در سنتز سورفاکتانت کافی است.


سورفاکتانت ترکیبی از فسفولیپیدهای فعال کننده سطح و پروتئین‌ها است که عمدتاً دی پالمیتوئیل فسفاتیدیل کولین (لسیتین) و حداقل دو گروه پروتئین مرتبط با سورفاکتانت را شامل می شود.

سورفاکتانت توسط پنوموسیت‌های نوع II سنتز می شود و با اولین تنفس نوزاد طبیعی، به سرعت سطح آلئول‌ها را می پوشاند، کشش سطحی را کاهش می دهد و در نتیجه فشار مورد نیاز برای باز نگه داشتن آلئول‌ها کاهش می یابد.

جزوه ۹۴: سلول‌های آلئولار تیپ II (ترشح کننده سورفاکتانت) بعد از ۳۵ هفتگی تشکیل می شوند.

در صورت کمبود سورفاکتانت در ریه، آلئول‌ها روی هم می خوابند (کلاپس می شوند) و برای باز شدن آلئول‌ها با هر بار تنفس، به یک تلاش دمی نسبتاً بیشتر نیاز است.

نوزاد به سرعت از تنفس خسته می شود و دچار آتلکتازی عمومی می شود.

 **بیشتر بدانید:** آتلکتازی: انقباض ناقص یا روی هم خوابیدن حباب‌های ریوی یا قطعه‌ای از ریه یا لب یا لب‌های ریه

هایپوکسی حاصل از آتلکتازی، یک توالی از رویدادها را کلید می زند که در نمای هیستوپاتولوژی به صورت آسیب اپی تلیال و اندوتلیال دیده شده و در نهایت، به تشکیل غشاهای هیالین منجر می شود.

جزوه ۹۴: نیم ساعت بعد از تولد، علائم بروز می کنند و در عرض چند ساعت نوزاد سیانوزه می شود.

در عکس رادیوگرافی ریه، ریه کاملاً باز نشده است. ریه طبیعی در عکسهای رادیولوژی پر از هوا و سیاه است ولی در نوزاد مبتلا به RDS، ریه‌ها باز نشده (آتلکتازی) و سفید دیده می شوند.

پاتوژنز RDS، عدم بلوغ ریه است که در آن، سورفاکتانت ترشح نمی شود.

در معاینه میکروسکوپی، بافت توپر (solid) به نظر می‌رسد و مشاهده می‌شود که آلوئول‌هایی با تکامل ضعیف، عموماً روی هم خوابیده‌اند (آلوئول‌های آتلکتاتیک).

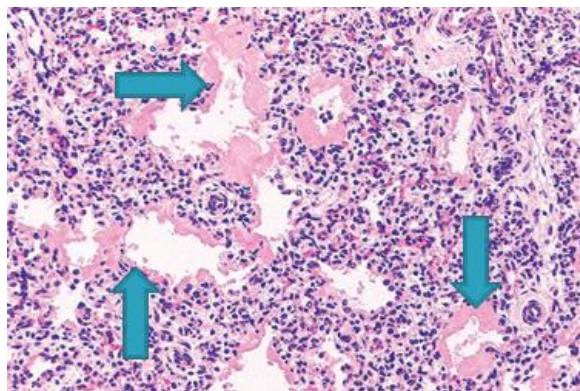
اگر نوزاد در چند ساعت اول زندگی بمیرد، فقط بقایای سلول‌های نکروتیک در برونشیول‌های انتهایی و مجاری آلوئولی دیده می‌شوند.

بعداً در این دوره، غشاهای هیالین ائوزینوفیلی مشخص، برونشیول‌های تنفسی، مجاری آلوئولی و آلوئول‌ها را به صورت تصادفی مفروش می‌کنند.

این "غشاها" حاوی سلول‌های اپی‌تلیال نکروتیک هستند که با پروتئین‌های پلاسمای خارج‌شده از خون مخلوط شده‌اند. واکنش التهابی نوتروفیلی کمی نیز همراه مرتبط با حضور این غشاها دیده می‌شود.

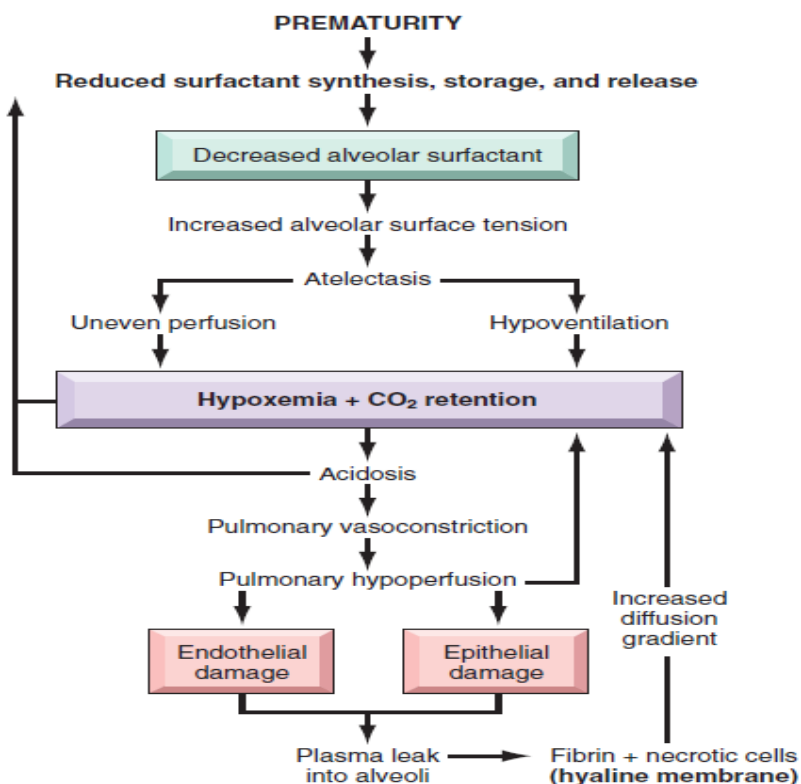
ضایعات بیماری غشای هیالین هرگز در نوزادانی که مرده به دنیا می‌آیند یا نوزادانی که طی چند ساعت پس از تولد می‌میرند، دیده نمی‌شود.

در تصویر زیر، بافت ریه مبتلا به بیماری غشای هیالین را با رنگ آمیزی H&E می‌بینید. آتلکتازی و اتساع آلوئول‌ها قابل مشاهده است. توجه کنید که غشاهای هیالین ائوزینوفیلی (صورتی) ضخیم، سطح آلوئول‌های متسع را مفروش کرده است.



ثابت شده است که تجویز پیشگیرانه (پروفیلاکتیک) سورفاکتانت آگزوژن در بدو تولد به نوزادانی که بیش از حد نارس هستند (قبل از سن حاملگی ۲۸ هفته به دنیا آمده‌اند) بسیار سودمند است؛ به گونه‌ای که اکنون مرگ نوزادان در اثر RDS حاد، ناشایع است.

در نمودار زیر، خلاصه نکات عنوان شده را می‌بینید.



توضیح نمودار: در نوزاد نارس، سنتز، ذخیره و رهایش سورفاکتانت کاهش می‌یابد. در نتیجه سورفاکتانت آلوئول‌ها نیز کم می‌شود و کشش سطحی آلوئولی بیشتر می‌شود. در ادامه نوزاد دچار آتلکتازی می‌شود. آتلکتازی به پرفیوژن نابرابر و hypoventilation می‌انجامد که آن‌ها نیز سبب هایپوکسی و احتباس CO_2 می‌شوند. در نتیجه، اسیدوز و متعاقب آن، انقباض عروق ریوی رخ می‌دهد که به هایپوپرفیوژن ریوی می‌انجامد. هایپوپرفیوژن ریوی سبب آسیب اپی‌تلیال و اندوتلیال می‌شود که هر دو سبب نشت پلاسما به داخل آلوئول‌ها و در نتیجه، تجمع سلول‌های نکروتیک و فیبرین به صورت غشای هیالین می‌شوند. ایجاد این غشا، گرایان دیفیوژن را افزایش می‌دهد که آن هم می‌تواند به نوبه خود، سبب هایپوکسی بیشتر شود.

مورفولوژی ریه در RDS:

ریه‌ها در نوزادان مبتلا به RDS به اندازه طبیعی بوده اما سنگین و نسبتاً بدون هوا هستند و نمای ارغوانی خالدار (منقوط) دارند.

انتروکولیت نکرروزان (NEC):

انتروکولیت نکرروزان یا نکرزدهنده (NEC) معمولاً در نوزادان نارس اتفاق می‌افتد (تقریباً در ۱ نوزاد از هر ۱۰ نوزاد بسیار کم‌وزن (کمتر از ۱۵۰۰ گرم)) و یک اختلال چندعاملی است.

علاوه بر نارس بودن، اکثر موارد با تغذیه روده‌ای همراه‌اند و این نشان می‌دهد که برخی از عوامل آسیب‌رسان پس از زایمان (مانند مواجهه با باکتری‌ها) آبشاری را به منظور تخریب بافت به راه می‌اندازند. در حالی که عوامل عفونی احتمالاً در پاتوژنز NEC نقش دارند، اما هیچ عامل بیماری‌زای باکتریایی خاصی با این بیماری ارتباط ندارد.

تعداد زیادی از واسطه‌های التهابی به NEC ربط داده شده‌اند. یک مدیاتور خاص و مهم، فاکتور فعال‌کننده پلاکتی (PAF) است که با افزایش آپوپتوز انتروسیت‌ها و ایجاد اختلال در اتصالات محکم بین سلولی، در افزایش نفوذپذیری مخاط نقش داشته و بنابراین "سوخت به آتش می‌افزاید".

جزوه ۹۴: عوامل NEC شامل ایسکمی روده، تغذیه با شیر خشک، عفونت و فاکتور فعال‌کننده پلاکتی است.

بروز این بیماری نسبت معکوسی با سن حاملگی دارد.

NEC معمولاً ایلئوم انتهایی، سکوم و کولون راست را درگیر می‌کند، گرچه هر قسمت از روده کوچک یا بزرگ می‌تواند متسع، شکننده و دچار احتقان (congestion) یا گانگرنه شود. در این حالت ممکن است سوراخ‌شدگی روده همراه با پریتونیت دیده شود.

جزوه ۹۴: ایلئوس از تظاهرات بالینی متداول انتروکولیت نکرروزان است که تبعاتی را هم در پی دارد (ایلئوس: اختلال در توانایی حرکت طبیعی دستگاه گوارش است. هایپوکالمی (غلظت پایین پتاسیم در سرم) هم می‌تواند باعث ایجاد این حالت شود).

در معاینه میکروسکوپی (هیستوپاتولوژی)، نکرز انعقادی مخاطی یا transmural (تمام‌جداری) روده، زخم، کلونیزاسیون باکتری‌ها و حباب‌های گاز زیرمخاطی، همگی از ویژگی‌های مرتبط با NEC هستند.

جزوه ۹۴: در این بیماری، خون‌رسانی به روده دچار اختلال شده و روده دچار ایسکمی و به دنبال آن نکرز می‌شود. می‌دانیم که عروق

RDS می‌تواند با تجویز پروفیلاکتیک استروئیدها، سورفاکتانت-درمانی و تکنیک‌های بهبودیافته تهویه التیام یابد.

در موارد بدون عارضه، بهبودی در عرض ۳ یا ۴ روز حاصل می‌شود. در نوزادان مبتلا، به اکسیژن نیاز است.

استفاده از غلظت‌های زیاد اکسیژن توسط ونتیلاتور برای مدت طولانی، با دو عارضه شناخته‌شده همراه است: فیبروپلازی رترولنتال (رتینوپاتی نوزادان نارس به صورت ضایعاتی پشت عدسی) در چشم‌ها و دیسپلازی برونکوپالموناری (BPD):

- رتینوپاتی نوزاد نارس دارای پاتوژنز دو فازی است:

در طول فاز هائپرآکسیک درمان RDS (فاز I) که اکسیژن با فشار بالا به نوزاد داده می‌شود، بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی پروآنژیوژنیک (VEGF) به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد که باعث آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال می‌شود.

سطح VEGF پس از بازگشت به حالت تهویه با هوای اتاق نسبتاً کم اکسیژن (فاز هائپوکسیک یا فاز II) به مقدار اولیه برمی‌گردد و باعث تکثیر عروق شبکه‌ای (neovascularization) می‌شود که فیبروزشان سبب ایجاد ضایعات در شبکه می‌شود.

- ناهنجاری عمده در BPD، کاهش چشم‌گیر تیغه‌گذاری (septation) آلئولار (که به صورت ساختارهای آلئولار بزرگ و ساده (بدون تیغه) آشکار می‌شود) و بدشکلی در پیکربندی مویرگی است.

عوامل متعدد مانند hyperventilation، نارس بودن، سایتوکاین‌های التهابی و تکامل نادرست عروق، در بروز BPD نقش دارند و احتمالاً به صورت هم‌افزایی برای تقویت آسیب عمل می‌کنند.

سطح انواع سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (TNF و اینترلوکین‌های IL-1 β ، IL-6 و IL-8) در آلئول‌های نوزادانی که BPD در آنها ایجاد می‌شود، افزایش می‌یابد که نقش این سایتوکاین‌ها را در arrest تکامل ریه نشان می‌دهد.

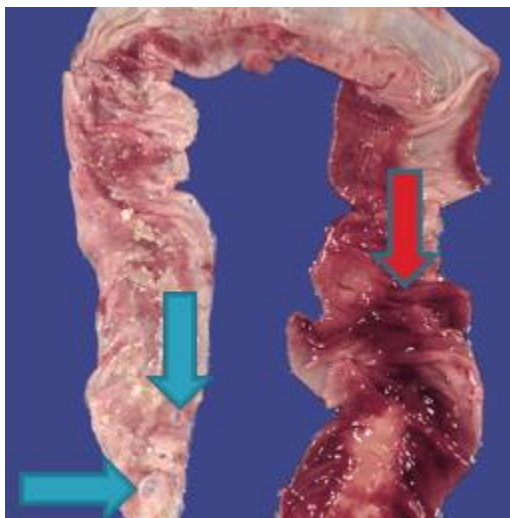
خوشبختانه هر دو عارضه، در حال حاضر، به طور قابل توجهی کمتر دیده می‌شوند که نتیجه‌ی تکنیک‌های تهویه ملایم‌تر، درمان با گلوکوکورتیکوئیدها قبل از زایمان برای تحریک ریه جنین به بالغ شدن و درمان‌های پروفیلاکتیک با سورفاکتانت در بدو تولد است.

محافظه کارانه کنترل می شود اما در مواردی نیاز به مداخله جراحی برای جداسازی قطعات نکروتیک است.

در تصویر زیر، روده نوزادی را می بینید که دچار NEC شدید شده است و اتوپسی پس از مرگ او انجام شده است. جدار کل روده باریک به طور قابل توجهی بسیار نازک و دچار آتروفی شده است و تورم در آن مشهود است (معمولاً این نما، دلالت بر سوراخ شدن قریب الوقوع روده دارد).



در تصویر زیر، قسمتی از ایلئوم را می بینید که دچار احتقان و انفارکتوس هموراژیک (خونریزی دهنده) شده (فلش قرمز) و زیر میکروسکوپ، نکروز تمام جدار (transmural) مرتبط با این نواحی دیده می شود. حباب های گاز زیر مخاطی (پنوماتوز روده ای یا pneumatosis intestinalis) در چندین منطقه (فلش های آبی) دیده می شوند.



مزانتریک به روده خونرسانی می کنند. اگر عروق مزانتریک دچار انسداد شوند، به دلیل نحوه خونرسانی (خونرسانی از سمت خارج به داخل)، لایه های داخلی روده زودتر دچار ایسکمی و سپس نکروز می شوند. به همین علت، مخاط روده زودتر از سایر لایه ها، دچار مشکل شده و در مراحل اولیه بیماری، موکوزال اینفارکشن رخ می دهد. اگر ایسکمی مدت بیشتری طول بکشد، لایه های بعدی هم دچار نکروز خواهند شد و به ترتیب مورال اینفارکشن (بخش جدار، مخاط و زیرمخاط را درگیر می کند) و پس از آن، ترنسمورال اینفارکشن خواهیم داشت. در مورد آخر، تمام لایه های جدار روده دچار نکروز شده که می تواند به پارگی روده و ایجاد پریتونیت در بیمار منتهی شود و در نهایت مرگ بیمار را به دنبال داشته باشد.

یکی از تبعات ایلئوس و ایسکمی روده، تکثیر بیش از حد باکتری های ساکن روده، به خصوص باکتری های بی هوازی است. از جمله این باکتری های بی هوازی میتوان به انتروباکتریاسه ها اشاره کرد. انتروباکتریاسه ها گاز تولید می کنند و ازدیاد آنها باعث ایجاد حباب های گازی در لومن و جدار روده و در نتیجه تورم و بادکردن آن می شود.

شواهدی از تغییرات ترمیمی مانند بافت granulation و فیبروز، ممکن است اندکی پس از برطرف شدن حمله حاد دیده شود.

سیر بالینی معمولاً با مدفوع خونی، اتساع شکمی و کلاپس گردش خون آغاز می شود.

جزوه ۹۴: علامت ابتدایی این بیماری، ایلئوس است که می تواند بر اثر عوامل متعدد دیگری از جمله عفونت، ایسکمی، عدم توازن الکترولیت ها و حتی دیابت هم ایجاد شود. در ادامه به کمک عکس های رادیوگرافی می توان حباب های گاز را در جدار روده مشاهده کرد (پنوماتوز روده ای). در بررسی های پاتولوژیک همچنین می توان اینفارکشن موکوزال، مورال یا ترنس مورال را مشاهده نمود. پدیده دیگری که در افراد درگیر با این بیماری مشاهده می شود، رشد بیش از حد باکتری های روده است. این سه (پنوماتوز روده ای، اینفارکشن روده و bacterial overgrowth) تریاد تشخیصی NEC هستند.

در تصاویر رادیوگرافی شکم، گاز در لومن و جدار روده دیده می شود (پنوماتوز روده ای). اگر NEC سریع تشخیص داده شود، با درمان

جزوه ۹۴: چرا نوزادان نارس، مستعد ایسکمی روده و ابتلا به این بیماری هستند؟

چون خونرسانی به روده‌ها در آن‌ها ناقص و خیلی کم است و باید مراقب بود تا حجم و بار زیادی از مواد غذایی، وارد روده‌ها نشود زیرا در این صورت عروق، قادر به تأمین خون مورد نیاز برای هضم و جذب غذا و تأمین نیازهای انتروسیست‌ها نخواهند بود. بهترین غذا برای نوزاد زودرس، شیر مادر به خصوص آغوز (کولوستروم) است.

همان‌طور که گفته شد، خونرسانی به روده‌ها در نوزادان نارس به درستی صورت نمی‌پذیرد؛ در نتیجه با مصرف شیرخشک‌های معمولی که load زیادی از مواد غذایی و اسمزی را وارد روده می‌کنند، مشکل خونرسانی به روده‌ها تشدید شده و نوزاد مستعد ایسکمی روده و در ادامه، انتروکولیت نکروزان می‌شود. شایع‌ترین نواحی وقوع ایسکمی در روده‌ها، مناطقی تحت عنوان watershed area هستند؛ مثل ناحیه‌ای که شریان مزانتريک فوقانی به شریان مزانتريک تحتانی متصل می‌شود (در مجاورت خم کولیک چپ) یا ناحیه‌ای که شریان مزانتريک تحتانی به شریان هایپوگاستریک و شاخه آن یعنی شریان هموروئیدال متصل می‌گردد.

سؤال: آنومالی‌های مادرزادی متعدد که نتیجه اثرات ثانویه یک اختلال لوکالیزه در ارگان‌وزن است، چه نامیده می‌شود؟ (دندان-پزشکی شهریور ۸۷؟)

- | | |
|------------------|-----------------|
| Disruption - ۲ | Sequence - ۱ |
| Malformation - ۴ | Deformation - ۳ |
- پاسخ: گزینه ۱

سؤال: برای نوزادی که از زمان تولد مجرای صفراوی وی به طور کامل بسته شده، کدام واژه زیر به کار می‌رود؟ (پزشکی مرداد ۸۸؟)

- | | |
|----------------|-------------|
| Atresia - ۲ | Agnesis - ۱ |
| Hypoplasia - ۴ | Aplasia - ۳ |
- پاسخ: گزینه ۲

سؤال: کودکی با وضعیت پا (breech) به دنیا آمده است، دارای صورتی صاف، ریه‌های بسیارکوچک و تغییر شکل پاها (Talipes equinovarus) بوده، پس از تولد، فوت می‌نماید. این اختلال مورفوژنز چه نام دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۰؟)

- | | |
|------------------|---------------------------|
| Malformation - ۱ | Malformation Syndrome - ۲ |
| Deformation - ۳ | Sequence - ۴ |
- پاسخ: گزینه ۴

سؤال: اختلال عمده نوزاد مبتلا به Broncho-Pulmonary Dysplasia در سندروم RDS کدام یک از موارد زیر است؟ (پزشکی اسفند ۹۰؟)

- | | |
|-------------------------|--------------------|
| Alveolar Hypoplasia - ۱ | Bronchiectasis - ۲ |
| Emphysema - ۳ | Atelectasis - ۴ |
- پاسخ: گزینه ۱

سؤال: کدام یافته سه‌گانه زیر توأماً در نوزادی که مادرش در دوران بارداری مبتلا به دیابت بوده، محتمل‌تر است؟ (دندان‌پزشکی اسفند ۹۰؟)

- | |
|--|
| congenital heart disease, cataract - ۱ |
| microcephaly, maxillary hypoplasia, growth retardation - ۲ |
| low birth weight, IUGR, sudden death - ۳ |
| macrosomia, neural tube defect, cardiac anomaly - ۴ |
- پاسخ: گزینه ۴

سؤال: نوزادی نارس با دیسترس تنفسی مراجعه کرده و در عرض ۳ روز فوت نموده است. در اتوپسی، یک مامبران ائوزینوفیل، آلئول‌ها و آلئولار داکت‌ها را پوشانده است. مکانیسم ایجاد ضایعه فوق کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۲؟)

- | | |
|--------------------------------|------------------------------|
| افزایش کورتیکواستروئیدها - ۲ | کاهش تولید سورفاکتانت - ۱ |
| کوآرکتاسیون آئورت زمینه‌ای - ۴ | عفونت با سایتومگالوویروس - ۳ |
- پاسخ: گزینه ۲

جزوه ۹۴: تومورها معمولاً حاصل تکثیر مونوکلونال (تکثیر یک نوع سلول یا بافت) هستند اما هتروتوبی و هامارتوم، حاصل تکثیر پلی-کلونال (تکثیر چند نوع سلول یا بافت) هستند.

تومورهای خوش خیم:

همانژیوما، لنفانژیوما و تراتوم‌های ساکروکوکسیژال (SCT)، در کودکی شایع‌تر از سایر تومورهای خوش خیم‌اند.

جزوه ۹۴: تومورهای خوش خیم بافت فیبروزی (نشأت گرفته از فیبروبلاست‌ها) نیز در کودکی شایع‌اند که می‌توانند بعد از جراحی عود کنند.

همانژیوما (همانژیوم - تومور خوش خیم عروق خونی) شایع‌ترین تومور دوران شیرخوارگی است. هم همانژیوم غاری (cavernous) و هم همانژیوم مویرگی ممکن است دیده شود.

در کودکان، بیشتر همانژیوم‌ها در پوست، به ویژه در پوست صورت (بیشتر در نواحی‌ای نظیر گوشه لب و اطراف چشم) و پوست سر (scalp) قرار دارند؛ جایی که توده‌هایی مسطح تا برجسته، نامنظم و قرمز-آبی تولید می‌کنند. ضایعات مسطح و بزرگ‌تر به عنوان لکه‌های شراب بندری (port wine stains) شناخته می‌شوند.

همانژیوم ممکن است با بزرگتر شدن کودک بزرگ شود اما در بسیاری از موارد به طور خودبه‌خودی پس‌رفت می‌کند.

اکثریت قریب به اتفاق همانژیوم‌های سطحی، اهمیتی بیش از اهمیت زیبایی (ظاهری) ندارند.

به ندرت ممکن است همانژیوم‌ها، تظاهر یک اختلال ارثی مرتبط با بیماری در ارگان‌های داخلی، مانند سندروم‌های فون هیپل-لیندو (von Hippel-Lindau) و استورج-و بر (Sturge-Weber) باشند.

جزوه ۹۴: ضایعه‌های ایجاد شده توسط این تومورها، حاوی عروق خونی بوده و می‌توان با جراحی یا به کمک لیزر، آن‌ها را رفع نمود.

✓ **سؤال:** نوزادی دچار ناهنجاری مادرزادی ventricular septal defect است. این ضایعه جزو کدامیک از موارد زیر طبقه‌بندی می‌شود؟ (دندان پزشکی شهریور ۹۲؟)

Malformation - ۲

Deformation - ۱

Sequence - ۴

Disruption - ۳

پاسخ: گزینه ۲

تومورها و ضایعات تومورمانند شیرخوارگی و کودکی:

نئوپلاسم‌های بدخیم، دومین عامل شایع مرگ و میر کودکان بین ۴ تا ۱۴ سال هستند.

تومورهای خوش خیم در این سنین، از کانسرها شایع‌ترند. تفکیک تومورهای خوش خیم حقیقی از ضایعات تومورمانند (که نئوپلاسم نیستند) در کودکان، دشوار اما حائز اهمیت است.

دو دسته خاص ضایعات تومورمانند (شبه‌توموری) شناخته شده است:

✓ **هتروتوپیا** یا کوریستوما به بافت‌ها یا سلول‌های طبیعی (غیر توموری) اشاره دارد که در مکان‌های غیر طبیعی و نابه‌جا وجود دارند.

به عنوان مثال می‌توان به "rest" بافت پانکراس در دیواره معده یا روده باریک (پانکراس اکتوپیک) و توده کوچکی از سلول‌های آدرنال در کلیه، ریه‌ها، تخمدان‌ها یا جاهای دیگر اشاره کرد. rest‌های هتروتوپیک معمولاً اهمیت بالینی کمی دارند اما بر اساس شکل ظاهری‌شان، می‌توانند با نئوپلاسم‌ها اشتباه گرفته شوند.

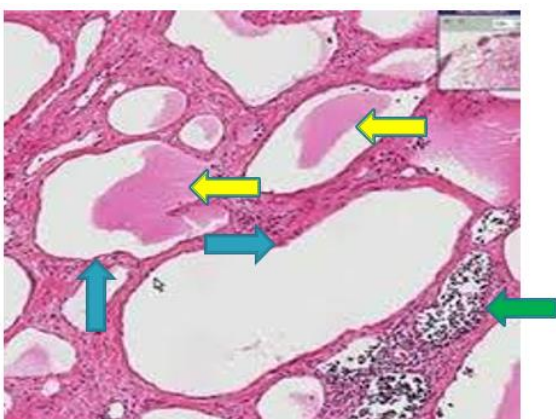
✓ **هامارتوما** به رشد بیش از حد اما کانونی سلول‌ها و بافت‌های بومی یک ارگان داخل همان ارگان اشاره دارد. اگرچه این عناصر سلولی، بالغ و مشابه عناصر سلولی موجود در باقیمانده ارگان هستند، اما ساختار طبیعی بافت اطراف را تولید نمی‌کنند.

جزوه ۹۴: در هامارتوم، بافت‌های تشکیل‌دهنده یک ارگان به صورت disorganized و در هم بر هم در کنار هم قرار گرفته‌اند و در عکس‌های رادیوگرافی به صورت ضایعاتی سکه‌مانند و با حاشیه مشخص رؤیت می‌شوند (coin lesions). هامارتوم معمولاً شایع نیست و بیشتر به صورت موردی گزارش می‌شود. هامارتوم را می‌توان مرز بین مالفورمیشن‌ها و نئوپلاسم‌ها در نظر گرفت.

ممکن است این ضایعات روی پوست وجود داشته باشند اما مهم‌تر از آن در نواحی عمقی‌تر گردن، آگزیلا (زیر بغل)، مدیاستینوم و رتروپریتونئوم (خلف صفاق) و اندام‌ها نیز دیده می‌شوند.

اگرچه از نظر بافت‌شناسی این ضایعات خوش‌خیم‌اند اما بعد از تولد تمایل به افزایش اندازه دارند و ممکن است به ساختارهای مدیاستینال یا تنه‌های عصبی در آگزیلا دست‌اندازی کنند.

در تصویر زیر، فلش‌های آبی به فضای سیستیک (فضاهای غاری لنفاتیک) اشاره می‌کنند. فلش‌های زرد، ماده کمرنگ ائوزینوفیلی را نشان می‌دهند که همان تجمعات لنف داخل عروق هستند و فلش سبز، تجمعات لنفوئیدی در استرومای احاطه‌کننده این فضای سیستیک را نشان می‌دهد.



تراتوم‌های ساکروکوکسیژال شایع‌ترین تومورهای سلول‌های زایای (germ cell) دوران کودکی‌اند.

تراتوم، نوعی از تومورهای مختلط است که معمولاً از بیش از یک لایه سلول زایا (گاهی هر سه لایه) منشأ می‌گیرد و در آن بافت‌های متعددی نظیر دندان، غضروف، استخوان و حتی مو دیده می‌شود.

تقریباً ۱۰٪ تراتوم‌های ساکروکوکسیژال با ناهنجاری‌های مادرزادی و در درجه اول، نقایص پسین‌روده (hindgut) و کلوآک (cloacal) و سایر نقایص خط میانی (به عنوان مثال، مننگوسل و اسپینا بیفیدا) همراه‌اند که به نظر نمی‌رسد از اثرات لوکال تومور ناشی شوند.

تقریباً ۷۵٪ از این تومورها از نظر بافت‌شناسی، تراتوم‌های بالغ خوش‌خیم بوده و حدود ۱۲٪ از آن‌ها بی‌شک بدخیم و کشنده‌اند. بقیه تراتوم‌ها، تراتوم‌های نابالغی هستند که پتانسیل بدخیم‌شدن-شان با مقدار عناصر نابالغ بافت موجود ارتباط دارد.

در تصویر زیر، یک همانژیوم مویرگی کادرزادی در بدو تولد را می‌بینید که بخش وسیعی از پای نوزاد در بر گرفته است. برخی مناطق به صورت مسطح و برخی به صورت برآمده‌اند.



در تصویر زیر می‌بینید که ضایعه همانژیوم در همان کودک در دو سالگی، دستخوش پس‌رفت خودبه‌خودی شده است.



لنفانژیوما (لنفانژیوم - تومور خوش‌خیم بافت لنفاوی) معادل و همتای لنفاوی همانژیوم است.

مطالعه میکروسکوپی، فضاهای کیستیک و غاری را نشان می‌دهد که توسط سلول‌های اندوتلیال پوشانده شده و توسط عناصر لنفاوی احاطه شده‌اند. این فضاها معمولاً حاوی مایعات کمرنگ هستند.

جزوه ۹۴: سیستیک هایگروما یا سیستیک لنفانژیوما، کیستی پر از مایع است که بر اثر انسداد سیستم لنفاوی به وجود می‌آید.

در بررسی تومورهای لنفانژیومایی، عروق متسع و کنار هم اما فاقد خون رؤیت می‌شود که در اثر فشار، جمع می‌شوند. از آنجایی که این تومورها حدود مشخصی ندارند، ممکن است بعد از جراحی عود کنند.

تومورهای بدخیم:

سیستم‌ها ارگانی که معمولاً در دوران شیرخوارگی و کودکی، درگیر نئوپلاسم‌های بدخیم می‌شوند، عبارتند از سیستم خون‌ساز، بافت عصبی و بافت‌های نرم. در صورتی که در بزرگسالان، این تومورها اغلب ریه، قلب، پروستات و روده بزرگ را درگیر می‌کنند.

در جدول زیر، شایع‌ترین نئوپلاسم‌های بدخیم دوران شیرخوارگی و کودکی را به تفکیک گروه سنی می‌بینید.

Table 6-10 Common Malignant Neoplasms of Infancy and Childhood

0-4 Years of Age	5-9 Years of Age	10-14 Years of Age
Leukemia	Leukemia	Hepatocellular carcinoma
Retinoblastoma	Retinoblastoma	Soft tissue sarcoma
Neuroblastoma	Neuroblastoma	Osteogenic sarcoma
Wilms tumor	Hepatocellular carcinoma	Thyroid carcinoma
Hepatoblastoma	Soft tissue sarcoma	Hodgkin disease
Soft tissue sarcoma (especially rhabdomyosarcoma)	Ewing tumor	
Teratomas	CNS tumors	
CNS tumors	Lymphoma	

شایع‌ترین تومور بدخیم در کودکان زیر ۴ سال، لوسمی است که تومور بدخیم سیستم خون‌ساز است. بعد از آن، به ترتیب، رتینوبلاستوما، نوروبلاستوما و تومور Wilms قرار دارند.

شایع‌ترین تومورهای بدخیم در کودکان بین ۵ تا ۹ سال: لوسمی، رتینوبلاستوما، نوروبلاستوما (سه تای اول مشابه کودکان زیر ۴ سال) و هپاتوسلولار کارسینوما

شایع‌ترین تومورهای بدخیم در کودکان بین ۱۰ تا ۱۴ سال: هپاتوسلولار کارسینوما، سارکومای بافت نرم، سارکومای استئوژنیک و کارسینومای تیروئید

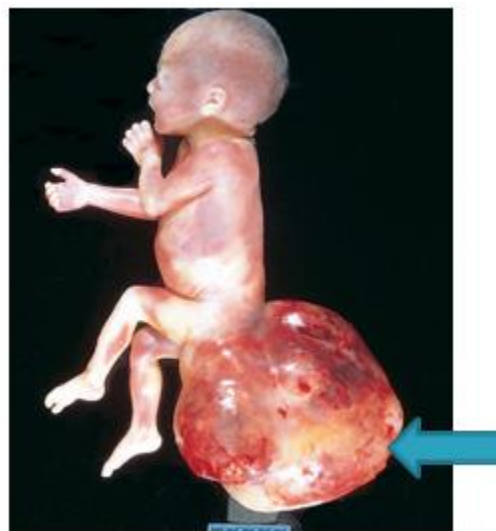
بسیاری از نئوپلاسم‌های بدخیم کودکان از نظر بافت‌شناسی منحصر به فرد و شاخص هستند (چرا؟).

به طور کلی، اکثر این نئوپلاسم‌ها به لحاظ هیستوپاتولوژی، ظاهری بدوی (رویانی) به جای ظاهر میکروسکوپی پلئومورفیک-آناپلاستیک دارند.

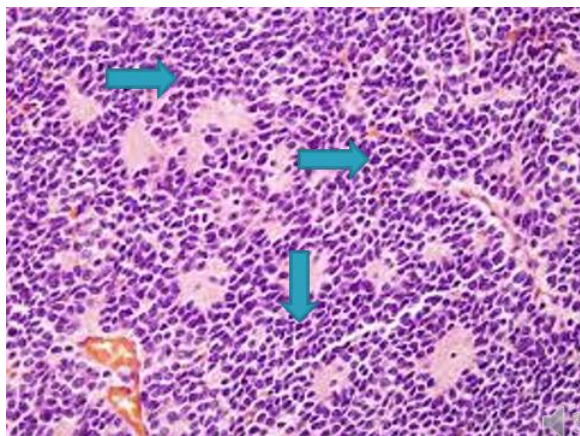
اکثر تراتوم‌های خوش‌خیم در شیرخواران کم‌سن‌تر (۴ ماه یا کمتر) دیده می‌شود؛ در حالی که کودکان با ضایعات بدخیم، معمولاً سن بالاتری دارند.

جزو ۹۴: شایع‌ترین محل تشکیل تراتوما، ناحیه ساکروکوکسیژال است. کودکان با سن بالاتر از ۴ ماه برای ابتلا به تراتومای بدخیم مستعدترند.

در تصویر زیر، شیرخوار دارای تراتوم ساکروکوکسیژال را می‌بینید. به اندازه ضایعه در مقایسه با خود شیرخوار توجه کنید.



در تصویر زیر، فلش‌ها، سلول‌های تومورال را نشان می‌دهند که شبیه به سلول‌های primitive و پیش‌سازند و هسته‌های کوچک گرد و هایپرکروم دارند و به دلیل سیتوپلاسم کم، انگار سلول‌ها روی هم افتاده‌اند.



نوروبلاستوما

تومورهای نوروبلاستیک، به تومورهای گانگلیون‌های سمپاتیک (نظیر گانگلیون‌های عصبی پاراوتبرال) و مدولای آدرنال (شایع‌ترین محل) اطلاق می‌شود که از سلول‌های سستغ عصبی اولیه (primordial neural crest cells) که در این مناطق قرار دارند، مشتق شده‌اند. نوروبلاستوما، شایع‌ترین تومور نوروبلاستیک و سومین تومور بدخیم شایع در کودکان زیر ۹ سال است.

جزوه ۹۴: نوروبلاستوما، دومین تومور توپر شایع دوران کودکی (بعد از تومورهای مغزی) نیز به حساب می‌آید.

موتاسیون‌های سلول‌های زایا در ژن لنفوم کیناز آناپلاستیک (ALK) اخیراً به عنوان اصلی‌ترین دلیل استعداد خانوادگی ابتلا به نوروبلاستوما شناخته شده است.

در دوران کودکی، حدود ۴۰٪ از نوروبلاستوماها در مدولای آدرنال به وجود می‌آیند. بقیه نوروبلاستوماها در هر جای دیگر از زنجیره سمپاتیک اتفاق می‌افتند که شایع‌ترین مکان‌ها ناحیه پاراوتبرال شکم (۲۵٪) و مدیاستین خلفی (۱۵٪) است.

از نظر ماکروسکوپی، اندازه نوروبلاستوما از ندول‌های بسیار کوچک (ضایعات درجا (in situ)) تا توده‌های بسیار بزرگ با وزن بیش از ۱ کیلوگرم متغیر است.

به دلیل ظاهر بدوی (primitive) از نظر بافت‌شناسی، بسیاری از تومورهای دوران کودکی در مجموع تحت عنوان تومورهای small, round, blue cell نام‌گذاری می‌شوند که با صفاتی از سلول‌هایی با هسته‌های کوچک، گرد، هایپرکروم (آبی در رنگ-آمیزی H&E) با سیتوپلاسم اندک مشخص می‌شوند. به دلیل سیتوپلاسم اندک، به نظر می‌رسد که هسته‌ها با هم هم‌پوشانی (overlap) دارند.

جزوه ۹۴: بلاست‌ها، سیتوپلاسم اندکی دارند و شبیه به سلول‌های لنفوسیتی و البته کمی بزرگتر از آن‌ها هستند. این سلول‌ها تا حد زیادی تمایز نیافته‌اند.

تومورهای این دسته شامل نوروبلاستوما، لنفوم، رابدومیوسارکوما (شایع‌ترین تومور بافت همبند در کودکان)، سارکوم یوئینگ (Ewing) (تومور نورو اکتودرمال محیطی) و برخی موارد تومور ویلمز (Wilms) است.

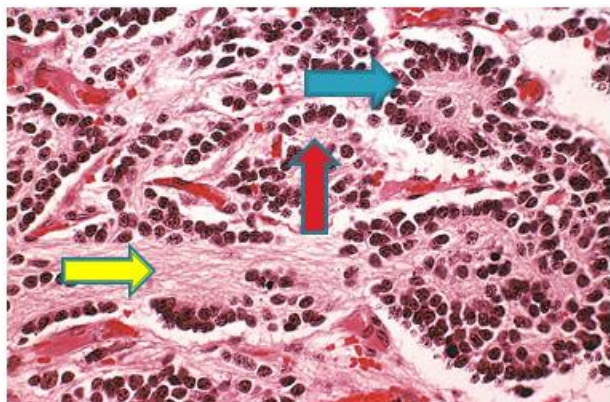
جزوه ۹۴: تومورهای بدخیم کودکان تا حد زیادی تمایز نیافته بوده و بسیاری از سلول‌های تشکیل‌دهنده آن‌ها، کاملاً نابالغ‌اند. هر بافتی در بدن معمولاً بلاست سازنده مخصوص به خود را دارد که سلول اولیه (بدوی) و تمایز نیافته آن بافت به حساب می‌آید. مثلاً در مغز استخوان، بلاست‌هایی نظیر میلوبلاست و اریتروبلات دیده می‌شود. از آنجایی که منشا اکثر تومورهای بدخیم مربوط به کودکان، بلاست‌ها هستند، واژه "بلاستوما" پسوندی رایج در نام‌گذاری این نوع تومورهاست. البته اگر این تومورهای بدخیم، نشأت گرفته از بلاست‌های مزانشیمی باشند، پسوند سارکوما می‌گیرند.

رابدوبلاستوما: ناشی از افزایش بیش از حد و کنترل‌نشده سلول‌های مزانشیمی عضلات است که سلول‌هایی با ظاهر شبیه به سلول‌های عضلانی نابالغ ایجاد می‌کند (دقت کنید که این نوع تومور برگرفته از خود سلول‌های عضله مخطط نیست). شایع‌ترین سارکوم دوران کودکی و شیرخوارگی است.

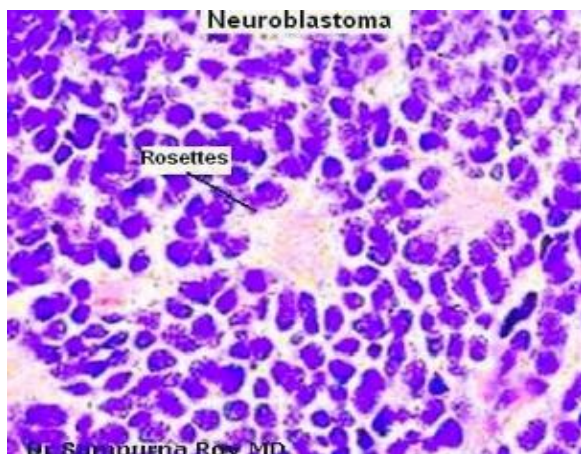
جزوه ۹۴: نوروبلاستوما به سه نوع تمایز نیافته، تاحدودی تمایز یافته و تمایز یافته تقسیم می گردد. تشخیص فرم تمایز نیافته نوروبلاستوما با رؤیت روزتها در زیر میکروسکوپ صورت می پذیرد (از جمله این روزتها می توان به سودوروزت های هومر-رایت اشاره کرد).

سایر ویژگی های مفید در تشخیص، عبارتند از تشخیص ایمونوهیستوشیمیایی (IHC) مارکر neuron-specific enolase (NSE) و مطالعات فراساختاری گرانول های ترشحی کوچک سیتوپلاسمیک، متصل به غشا حاوی کاتکول آمین.

در تصویر زیر، مقطع بافتی تومور نوروبلاستوما را می بینید که از سلول های کوچک جای گرفته در یک ماتریکس فیبریلاری (رشته ای) (نوروپیل) ائوزینوفیلی کم رنگ تشکیل شده است. یک Homer-Wright pseudorosette (سلول های توموری حول یک هسته مرکزی نوروپیلی) در گوشه راست بالای تصویر دیده می شود (فلش آبی). فلش قرمز، ماده ائوزینوفیلیک کم رنگ مرکز این ساختار را نشان می دهد. فلش زرد، ماتریکس نوروپیلی را نشان می دهد.



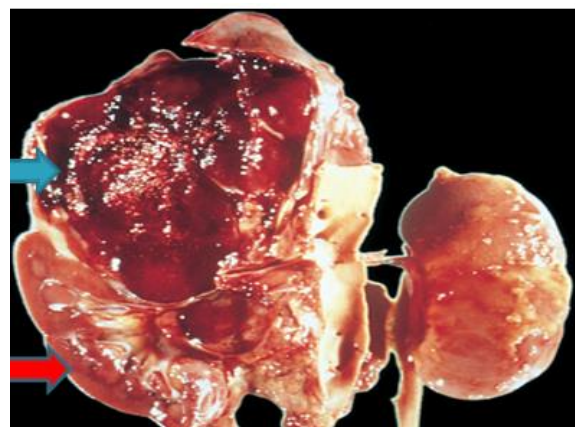
در تصویر زیر، ساختار شبه rosette را در مرکز تصویر می بینید.



برخی از نوروبلاستوماها با یک شبه کیسول (psuedocapsule) فیبروزی به صورت واضح مشخص شده اند اما برخی دیگر ارتشاح بیشتری داشته و به ساختارهای اطراف از جمله کلیه ها، وریدهای کلیوی و ورید اجوف تحتانی نفوذ می کنند و آنورت را می پوشانند.

هنگام برش دیده می شود که این توده ها از بافت نرم و خاکستری مایل به قرمز تشکیل شده اند. تومورهای بزرگتر دارای نواحی نکروزه، نرم شدگی های کیستیک و خونریزی هستند.

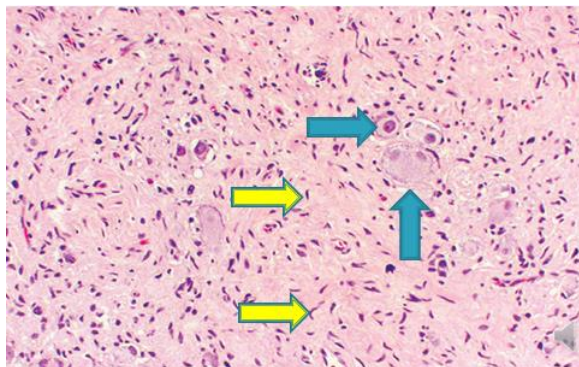
در تصویر زیر، خونریزی، نکروز، کلسیفیکاسیون و نفوذ به کلیه و IVC را در نمای ماکروسکوپی یک نوروبلاستوما می بینید. فلش آبی، خود ضایعه را نشان می دهد و فلش قرمز، ارتشاح به نواحی اطراف را نشان می دهد. تومور ظاهر توپر و سیستیک دارد.



از نظر بافت شناسی، نوروبلاستوما ی کلاسیک از سلول های کوچک با ظاهر بدوی حاوی هسته های تیره، سیتوپلاسم اندک و مرزهای سلولی نامشخص در صفحات توپر (solid) تشکیل شده است. فعالیت میتوتیک، تجزیه هسته (کاریورکسی) و پلئومورفیسم ممکن است در این تومور، برجسته باشد.

پس زمینه این تومورها، اغلب یک ماده فیبریلی (نوروپیل: استتاله ظریف عصبی) ائوزینوفیلیک کم رنگ را نشان می دهد.

به طور معمول، ساختارهایی به نام Homer-Wright pseudorosettes را می توان یافت که در آن، سلول های توموری به طور متمرکز حول یک فضای مرکزی مملو از نوروپیل قرار گرفته اند (کلمه "pseudo" به دلیل عدم وجود لومن مرکزی واقعی (پر از نوروپیل است و توخالی نیست)).



سیر بالینی و پیش آگهی

عوامل زیادی بر پیش آگهی (prognosis) تأثیر می گذارند اما مهم ترین آن ها مرحله (stage) تومور و سن بیمار است.

مرحله بندی (Staging) نوروبلاستوما در ایجاد پیش آگهی اهمیت زیادی دارد.

در جدول زیر، staging نوروبلاستوما را از ۱ تا ۴ مشاهده می کنید (نیازی به حفظ مشخصات تومور در هر مرحله نیست).

Table 6-11 Staging of Neuroblastomas

Stage I	Localized tumor completely excised, with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor (nodes adherent to the primary tumor may be positive for tumor)
Stage 2A	Localized tumor resected incompletely grossly; representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor microscopically
Stage 2B	Localized tumor with or without complete gross excision, ipsilateral nonadherent lymph nodes positive for tumor; enlarged contralateral lymph nodes, which are negative for tumor microscopically
Stage 3	Unresectable unilateral tumor infiltrating across the midline with or without regional lymph node involvement; or localized unilateral tumor with contralateral regional lymph node involvement
Stage 4	Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin, and/or other organs (except as defined for stage 4S)
Stage 4S*	Localized primary tumor (as defined for stage I, 2A, or 2B) with dissemination limited to skin, liver, and/or bone marrow (<10% of nucleated cells are constituted by neoplastic cells; >10% involvement of bone marrow is considered as stage 4); stage 4S limited to infants younger than 1 year of age

اما باید به مرحله 4S توجه ویژه داشت (S به معنای اختصاصی (special) است) زیرا علی رغم انتشار تومور به سایر ارگان ها (البته

برخی از این نئوپلاسم ها علائم بلوغ و درجاتی از تمایز را به صورت خودبه خودی یا به دنبال درمان نشان می دهند.

در فرایند بلوغ نوروبلاستوما، سلول های بزرگتر که دارای سیتوپلاسم فراوان تر با هسته های وزیکولار بزرگ و یک هستک برجسته اند، سلول های گانگلیونی در مراحل مختلف بلوغ هستند که ممکن است در تومورهای ترکیب شده با نوروبلاستهای بدوی یافت شوند (گانگلیونوروبلاستوما).

ضایعات تمایز یافته تر (بالغ تر) در غیاب نوروبلاستهای بدوی، حاوی تعداد بیشتری سلول های بزرگ شبیه سلول های گانگلیونی بالغ هستند. چنین نئوپلاسم هایی، گانگلیونوروما نامیده می شوند.

بلوغ نوروبلاست ها به سلول های گانگلیونی معمولاً با ظهور سلول های شوآن (سلول های نوروگلیای محیطی) همراه است. در حقیقت، وجود "استرومای schwannian" متشکل از فاسیکل های سازمان یافته از زوائد نوریتیک، نشان دهنده بلوغ نوروبلاستوما است.

جزوه ۹۴: فرم تاحدودی تمایز یافته نوروبلاستوما عمدتاً از سلول های گانگلیونی (در مراحل مختلف بلوغ) مخلوط با نوروبلاستهای بدوی تشکیل شده است (گانگلیونوروبلاستوما) اما در فرم کاملاً تمایز یافته، سلول های گانگلیونی بدون حضور نوروبلاستهای بدوی دیده می شوند (گانگلیونوروما). گانگلیونوروما یک تومور کاملاً خوش خیم است. بلوغ نوروبلاستوم و تبدیل آن به گانگلیونوروم می تواند به صورت خودبه خود صورت پذیرد یا توسط داروهای درمانی القا شود.

حضور استرومای شوانی، سلول های شوآن بالغ و فیروبلات ها، یک شرط لازم بافت شناسی برای تشخیص گانگلیونوروبلاستوم و گانگلیونوروم است و وجود سلول های گانگلیونی به تنهایی، معیارهای بلوغ را پر نمی کند.

در تصویر ستون بعد، بافت گانگلیونوروما دیده می شود که ناشی از بلوغ کامل نوروبلاستوما به صورت خودبه خودی یا ناشی از درمان است و با خوشه های سلول های بزرگ با هسته های وزیکولار و سیتوپلاسم ائوزینوفیل فراوان مشخص می شود که مشخصه سلول های گانگلیونی نئوپلاستیک است (فلش های آبی). سلول های شوآن دوکی شکل با هسته موج در استرومای زمینه وجود دارد (فلش زرد). در این تصویر نوروبلاستهای بدوی دیده نمی شوند.

بیان Trk A، یک گیرنده با affinity زیاد برای فاکتور رشد عصبی که نشان‌دهنده تمایز به سمت رده گانگلیون سمپاتیک است، با پیش‌آگهی مطلوب همراه است.

جزوه ۹۴: عوامل پیش‌آگهی مطلوب: هاپریدیپلوئیدی، near triploidy، افزایش بیان Trk A

عوامل پیش‌آگهی نامطلوب: دیپلوئیدی، near near diploidy، tetraploidy، تقویت انکوژن N-MYC، بیان بیش از حد تلومراز، حذف قسمت دیستال بازوی کوتاه کروموزوم ۱ و اضافه شدن قسمت دیستال بازوی بلند کروموزوم ۱۷

اگر عوامل پیش‌آگهی نامطلوب (بد) در بیمار موجود باشد (به‌ویژه N-MYC amplification)، شیمی‌درمانی را قوی‌تر انجام می‌دهند.

کودکان کمتر از ۲ سال مبتلا به نوروبلاستوما، عموماً تظاهرات بالینی به صورت شکم برآمده ناشی از توده شکمی، تب و کاهش وزن است.

در کودکان بزرگتر، نوروبلاستوما ممکن است باعث هیپاتومگالی، آسیب و درد استخوان به دلیل متاستازهای استخوانی شود.

جزوه ۹۴: مراجعه به پزشک معمولاً زمانی صورت می‌پذیرد که والدین متوجه برجستگی و سفتی در شکم بچه (مخصوصاً در ناحیه قرارگیری کلیه‌ها) می‌شوند.

نوروبلاستوما ممکن است از طریق سیستم‌های خون‌ساز و لنفاوی، به‌ویژه در کبد، ریه‌ها، استخوان‌ها و مغز استخوان متاستاز دهد.

در نوزادان، نوروبلاستوما می‌تواند با متاستازهای جلدی متعدد همراه با تغییر رنگ آبی تیره در پوست (بدست آوردن مانیتور نسبتاً ناخوشایند "blueberry muffin baby") ظاهر شود.



در تصویر رویه‌رو، ندول‌های پوستی را در blueberry muffin baby می‌بینید.

محدود) در این مرحله، چشم‌انداز و پروگنوز آن برای بیماران عالی است و از این لحاظ از مرحله ۴ جدا می‌شود. در مرحله 4S، انتشار تومور به پوست، کبد و / یا مغز استخوان محدود می‌شود (در مرحله 4S کمتر از ۱۰٪ سلول‌های هسته‌دار شده توسط سلول‌های نئوپلاستیک تشکیل می‌شوند و درگیری بیش از ۱۰٪ سلول‌های مغز استخوان، به عنوان مرحله ۴ تلقی می‌شود). مرحله 4S به افراد کمتر از ۱ سال محدود می‌شود. نوزادانی که تومورهای 4S دارند با حداقل درمان، پیش‌آگهی بسیار خوبی دارند و غیر معمول نیست که تومورهای اولیه یا متاستاتیک دچار رگرسیون (پس‌رفت) خودبه‌خودی شوند.

گفتیم که سن، عامل مهم دیگر در تعیین نتیجه است و چشم‌انداز (پروگنوز) کودکان زیر ۱۸ ماه بسیار مطلوب‌تر از کودکان بزرگتر در یک مرحله قابل مقایسه بیماری است.

اکثر نئوپلاسم‌های تشخیص داده شده در کودکان در ۱۸ ماه اول زندگی، در مرحله ۱ یا ۲ یا 4S هستند؛ در حالی که نئوپلاسم‌ها در کودکان بزرگتر در گروه "خطر متوسط (مرحله ۳)" یا "پر خطر (مرحله ۴)" قرار دارند.

مورفولوژی، یک متغیر پیش‌آگهی مستقل در تومورهای نوروبلاستیک است. شواهدی از استرومای شوان و تمایز گانگلیوسیتی (یافته‌های دال بر درجاتی از تمایز و تکامل سلول‌های توموری از فرم بدوی تا بالغ)، نشانگر یک الگوی مطلوب هیستولوژیک و یافته خوب پروگنوستیک است.

تقویت (افزایش تعداد نسخه‌های ژن) انکوژن N-MYC در نوروبلاستوما، یک رویداد مولکولی است که تأثیر زیادی بر پیش‌آگهی دارد. تقویت N-MYC در حدود ۲۵٪ تا ۳۰٪ تومورهای اولیه وجود دارد (بیشتر در مرحله پیشرفته بیماری) و هرچه تعداد نسخه‌ها بیشتر باشد، پیش‌آگهی بدتر است.

جزوه ۹۴: به کمک روش FISH و میکروسکوپ فلوئورسنت می‌توان انکوژن‌های N-MYC را شناسایی نمود.

حذف (deletion) در ناحیه دیستال بازوی کوتاه کروموزوم ۱، به‌دست‌آوردن (gain) در ناحیه دیستال بازوی بلند کروموزوم ۱۷ و بیان بیش از حد تلومراز، همگی از عوامل پیش‌آگهی نامطلوب‌اند.

رتینوبلاستوما

رتینوبلاستوما شایع‌ترین بدخیمی اولیه داخل چشم کودکان است.

تقریباً ۴۰٪ تومورها با جهش ژن RB1 در سلول‌های زایا همراه بوده و بنابراین توارثی هستند.

۶۰٪ باقیمانده تومورها به صورت اسپورادیک (تک‌گیر) ایجاد می‌شوند و دارای جهش ژنی سوماتیک در RB1 هستند.

اگرچه از نام رتینوبلاستوما ممکن است این‌گونه بریباید که منشأ آن سلول‌های بدوی است اما اکنون مشخص شده است که منشأ رتینوبلاستوما، سلول عصبی است.

موارد خانوادگی به طور معمول با ایجاد تومورهای متعدد دوطرفه همراه است؛ اگرچه ممکن است تک‌کانونی و یک طرفه نیز باشند اما تمام تومورهای اسپورادیک و غیرارثی، یک طرفه و تک‌کانونی‌اند.

بیماران مبتلا به رتینوبلاستوما خانوادگی، در معرض افزایش خطر ابتلا به استئوسارکوما (تومور بدخیم استخوان) و سایر تومورهای بافت نرم نیز هستند.

رتینوبلاستوما به صورت توده‌های نودولار، معمولاً در خلف شبکیه ایجاد می‌شود و غالباً یک انتشار ماهواره‌ای شکل دارد.

در مطالعه زیر میکروسکوپ نوری، مشخص می‌شود که نواحی تمایز نیافته و ابتدایی‌تر از این تومورها، از سلول‌های تومورال گرد و کوچک با هسته هایپر کروماتیک بزرگ و سیتوپلاسم اندک تشکیل شده‌اند که شبیه رتینوبلاست‌های تمایز نیافته‌اند.

ساختارهای تمایز یافته در بسیاری از رتینوبلاستوماها یافت می‌شوند که مشخص‌ترین آن‌ها، روزت‌های فلکسنر-وینترشتاینر (Flexner- Wintersteiner rosettes) هستند. این ساختارها از خوشه‌هایی از سلول‌های مکعبی یا استوانه‌ای کوتاه تشکیل شده‌اند که در اطراف لومن مرکزی مرتب شده‌اند (بر خلاف شبه‌روزت‌های نوروبلاستوما که فاقد لومن مرکزی واقعی بودند و نوروپیل، فضای مرکزی را پر می‌کرد).

سلول‌های توموری ممکن است از طریق عصب بینایی یا فضای زیر عنکبوتیه (ساب‌آرکنوئید)، به آن طرف چشم منتشر شوند.

در حدود ۹۰٪ از نوروبلاستوماها، کاتکول آمین (شامل اپی نفرین و نوراپی نفرین) تولید می‌کنند که یک ویژگی مهم تشخیصی است (به عنوان مثال، افزایش سطح سرمی کاتکول آمین‌ها (در خون) و افزایش متابولیت‌های کاتکول آمین در ادرار مانند وانیلید مندلیک اسید [VMA] و هومووانیلیک اسید [HVA]).

نوروبلاستوما کاتکول آمین ترشح می‌کند که از متابولیت‌های آن (VMA / HVA) می‌توان برای غربالگری بیماران استفاده کرد.

ترشح کاتکول آمین‌ها می‌تواند در تومورهای دیگر نیز رخ دهد؛ برای مثال در فنوکروموسیتوما (یک تومور نادر در غدد آدرنال). اما بر خلاف فنوکروموسیتوما، در نوروبلاستوما علی‌رغم افزایش سطح کاتکول آمین‌ها در خون، هایپرنتشن شایع نیست.

جزوه ۹۴: برای درمان نوروبلاستوما، ابتدا شیمی‌درمانی صورت می‌پذیرد تا تومور از حالت بدخیم به حالت خوش‌خیم‌تری (گانگلیونوروبلاستوم و یا گانگلیونوروم) تبدیل شود. سپس در صورت نیاز می‌توان تومور را با جراحی از بدن خارج کرد. موقع جراحی معمولاً حد فاصل تومور و کلیه کاملاً مشخص است و در نتیجه به کلیه آسیبی نمی‌رسد. مگر این که تومور در مرحله پیشرفته باشد و به کلیه متاستاز داده باشد. این نوع تومور، خونریزی‌دهنده، نکروز شونده و شکننده است. به دنبال نکروز ناشی از ایسکمی، در بافت تومور کلسیفیکاسیون دیستروفیک رخ می‌دهد که توجه به این نکته در هنگام بررسی عکس‌های رادیوگرافی، به تشخیص افتراقی این دسته از تومورها از تومورهای کلیه، کمک شایانی می‌کند. این نوع تومور می‌تواند به غدد لنفاوی مجاور، کبد، ریه‌ها و مغز استخوان متاستاز بدهد (به مغز استخوان به سرعت متاستاز می‌دهد).

یافته‌های گزارش شده عبارتند از: ضعف در بینایی، استرابیسم (لوچی)، سفیدی مردمک ("رفلکس چشم گربه")، درد و حساسیت به لمس در چشم.

تومورها در صورت عدم درمان، معمولاً کشنده‌اند اما پس از درمان زودهنگام با تخلیه چشم (enucleation)، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی، امکان بقای کودک وجود دارد.

همانطور که قبلاً اشاره شد، برخی از تومورها نیز خودبه‌خود پس-رفت می‌کنند (دچار رگرسیون می‌شوند).

تومور ویلمز (Wilms):

تومور ویلمز یا نوروبلاستوما، شایع‌ترین تومور اولیه کلیوی در کودکان است. بیشتر موارد در کودکان بین ۲ تا ۵ سال رخ می‌دهد.

جزوه ۹۴: این تومور از دسته تومورهای بدخیم است. نحوه مراجعه به پزشک مانند نوروبلاستوما، با لمس یک توده در ناحیه شکم کودک است.

سه گروه از ناهنجاری‌های مادرزادی با افزایش خطر ابتلا به تومور ویلمز در ارتباطند:

۱- بیماران مبتلا به سندرم WAGR (یعنی تومور ویلمز، آنیریדיا یا فقدان عنبیه (aniridia)، ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی و عقب‌ماندگی ذهنی): تقریباً از هر سه نفر، یک نفر به این تومور مبتلا می‌شود.

۲- گروه دیگری از بیماران، کسانی هستند که به اصطلاح سندروم دنیس-دراش (DDS) دارند. این افراد نیز ریسک بسیار بالایی (تقریباً ۹۰٪) برای بروز تومور ویلمز دارند. این سندروم با دیسژنر گنادال و ناهنجاری‌های کلیوی مشخص می‌شود.

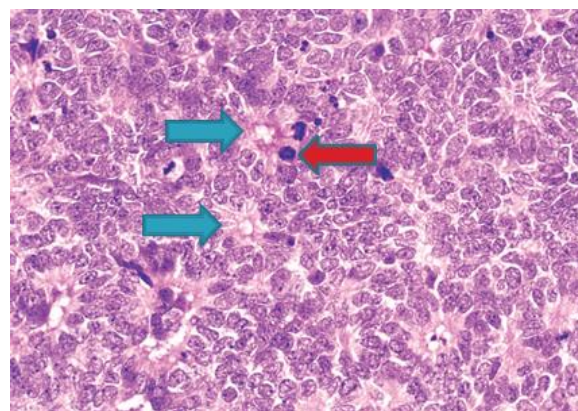
هر دوی این شرایط با ناهنجاری‌های ژن تومور ویلمز ۱ (WT1) در 11p13 (روی کروموزوم ۱۱) مرتبطند اما ماهیت انحراف ژنتیکی آن‌ها با یکدیگر متفاوت است؛ با این حال بیماران مبتلا به سندرم WAGR از دست دادن مواد ژنتیکی (به عنوان مثال، حذف‌شدگی) WT1 و افراد مبتلا به DDS یک جهش غیرفعال-کننده منفی غالب را در یک منطقه بحرانی از این ژن نشان می‌دهند.

از متداول‌ترین مکان‌های متاستاز دوردست می‌توان به CNS، جمجمه، استخوان‌های دیستال و غدد لنفاوی اشاره کرد.

در تصویر زیر، نمای low power هیستوپاتولوژیک رتینوپلاستوما را می‌بینید. در این تصویر، توموری با انسجام ضعیف را در شبکه مشاهده می‌کنید که در حال پیش‌روی به سمت عصب بینایی است.



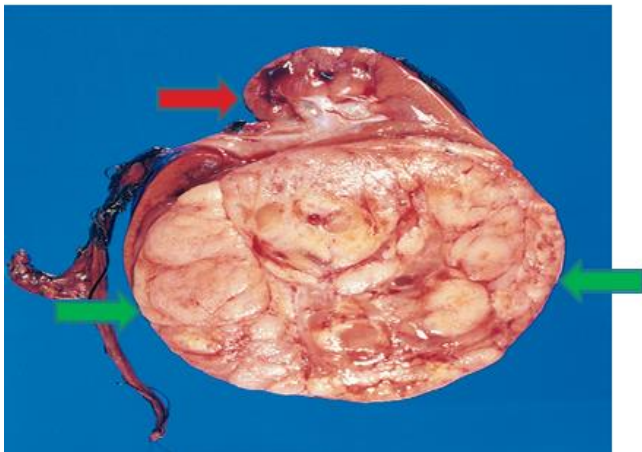
نمای higher power، روزت‌های Flexner-Wintersteiner، (فلش‌های آبی) و mitotic figureهای متعدد (فلش قرمز) را نشان می‌دهد.



سیر بالینی:

متوسط سن بروز بیماری، ۲ سالگی است؛ اگرچه ممکن است تومور از بدو تولد وجود داشته باشد.

در تصویر زیر، تومور ویلمز در قطب تحتانی کلیه با مشخصه رنگ قهوه‌ای روشن تا خاکستری و حاشیه‌های کاملاً محدود دیده می‌شود. فلش قرمز، بقایای بافت کلیه و فلش‌های سبز هم تومور را با حدود کاملاً مشخص نشان می‌دهند.



مطالعه میکروسکوپی:

نمای هیستوپاتولوژیک در تومور ویلمز شاخص است زیرا درجاتی از مراحل مختلف نفروژنز در آن قابل مشاهده هستند.

ترکیب کلاسیک سه فازی یا سه‌گانه تومور ویلمز، شامل سلول‌های بلاستمال (بلاست‌ها)، استرومایی و اپی‌تلیال است که در اغلب ضایعات ناشی از تومور ویلمز مشاهده می‌شود؛ اگرچه درصد هر جزء متغیر است.

صفحاتی از سلول‌های کوچک آبی، با چند ویژگی مشخص، مشخصه جزء بلاستمال (بلاست‌ها) است.

"تمایز" اپی‌تلیالی معمولاً به شکل توپول‌ها یا گلوبول‌های ناقص و ابتدایی (abortive یا کامل‌رشدنکرده) است.

ماهیت سلول‌های استرومایی معمولاً فیبروسیستی یا میکسوئیدی است؛ اگرچه "تمایز" عضله اسکلتی نیز غیر معمول نیست. به ندرت سایر عناصر هترولوگ، از جمله اپی‌تلیوم سنگفرشی یا مخاطی، عضله صاف، بافت چربی، غضروف و بافت استئوئیدی و نورونیک شناسایی می‌شوند.

جزوه ۹۴: سلول‌های استرومایی، نمایی دوکی‌شکل و کشیده دارند و می‌توانند در مواردی به سلول‌های عضله مخطط و به میزان کمتری به اپی‌تلیوم سنگفرشی، ماهیچه صاف، غضروف، استخوان و غیره تمایز یابند.

علت اهمیت ژن WT1: از آنجایی که ژن WT1 برای تکامل طبیعی کلیه‌ها و گنادها حیاتی است، جای تعجب ندارد که غیرفعال شدن یک نسخه از آن باعث بروز اختلالات ادراری-تناسلی شود.

جزوه ۹۴: نفروژنیک رست‌ها (بقایای نفروژنیک)، ضایعات پیش‌ساز تومورهای ویلمز هستند.

۳- گروه سوم بیماران، مبتلایان به سندروم بکویت - ویدمن (BWS) هستند که آن‌ها نیز در معرض خطر افزایش ابتلا به تومور ویلمز قرار دارند. این بیماران، بزرگ‌شدگی ارگان‌ها (به عنوان مثال، زبان، کلیه‌ها یا کبد) به عنوان ویژگی ماکروسکوپی یا بزرگ‌شدگی سلول‌های قشر آدرنال (سایتومگالی آدرنال) را به عنوان ویژگی میکروسکوپی نشان می‌دهند.

علاوه بر تومورهای ویلمز، بیماران مبتلا به BWS همچنین در معرض خطر افزایش ابتلا به هیپاتوبلاستوما، تومورهای آدرنوکورتیکال، رابدومیوسارکوما و تومورهای پانکراتیک هستند.

جزوه ۹۴: در BWS، اختلال در بیان ژن WT2 وجود دارد.

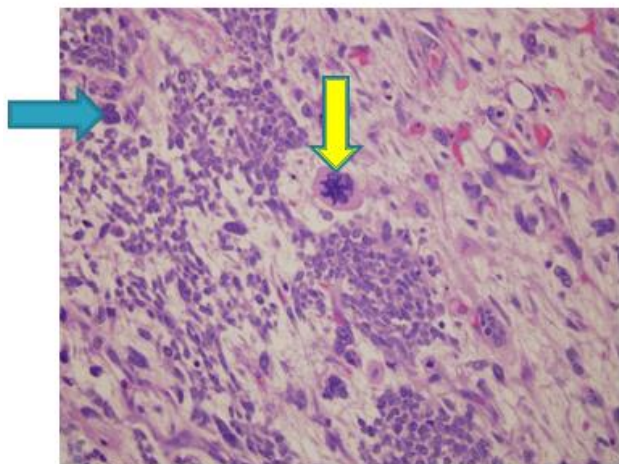
اخیراً جهش‌های منجر به افزایش عملکرد (gain-of-function mutations) در ژن رمزگذار β -کاتنین در تقریباً ۱۰٪ تومورهای اسپورادیک ویلمز نشان داده شده است.

در بررسی ماکروسکوپی، تومور ویلمز به طور معمول یک توده بزرگ، منفرد و کاملاً محدود (با حدود مشخص) است؛ اگرچه ۱۰٪ این تومورها، در زمان تشخیص، دو طرفه و یا چند کانونی هستند.

سطح برش‌خورده تومور، نرم، همگن و قهوه‌ای روشن مایل به خاکستری است که گاه به گاه دچار خونریزی، تخریب کیستیک و نکروز می‌شود.

جزوه ۹۴: تومور ویلمز، قوام‌دار (برخلاف نوروبلاستوما که شکننده بود)، لوبوله و کرم‌رنگ است. در کل تومورهایی که استروما داشته باشند، قوام‌دار بوده و نکروز نمی‌شوند؛ چون دارای عروق فراوان هستند. تومور ویلمز می‌تواند در مراحل پیشرفته، تقریباً تمامی بافت کلیه را اشغال کند.

آنپلازی کانونی در تومور ویلمز دیده می‌شود که توسط سلول‌هایی با هسته‌های هایپرکروماتیک، پلئومورفیک و میتوزهای غیرطبیعی مشخص می‌شود.



وجود آنپلازی با وقوع جهش‌های اکتسابی در ژن TP53 (ژن سرکوبگر تومور؛ کدکننده پروتئین p53) و مقاومت در برابر شیمی‌درمانی ارتباط دارد.

الگوی توزیع سلول‌های آنپلاستیک در تومور اولیه (کانونی در مقابل منتشر) برای پیش‌آگهی اهمیت دارد. آنپلازی منادی پیش‌آگهی نامطلوب است.

سیر بالینی:

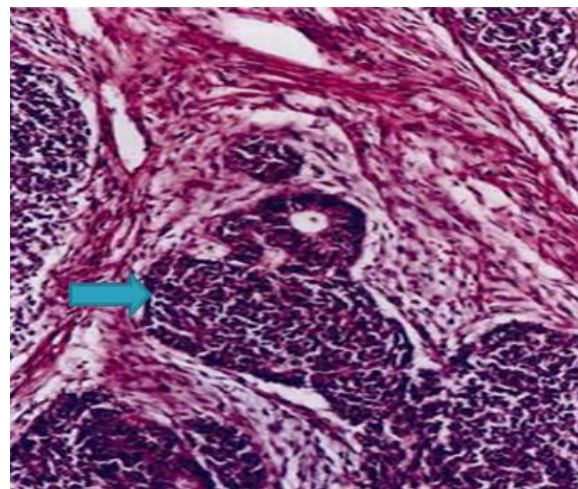
تظاهر بالینی تومور ویلمز، به صورت یک توده قابل لمس (palpable) است که ممکن است در امتداد خط وسط و پایین به سمت لگن گسترش یابد.

در مواردی، بیمار با تب و درد شکم، هماچوری یا گاهی انسداد روده در نتیجه‌ی فشار ناشی از تومور مواجه می‌شود.

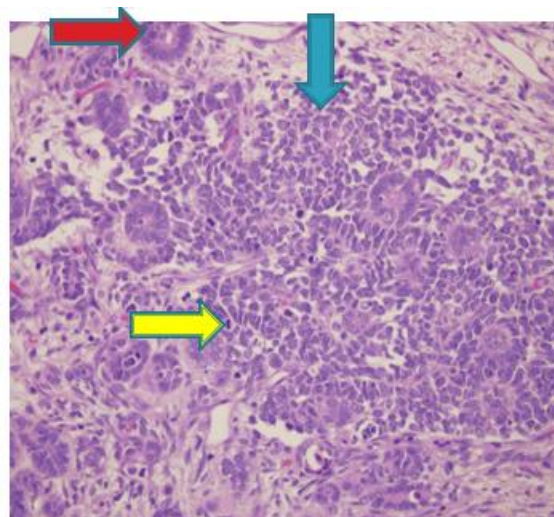
پیش‌آگهی تومور ویلمز به طور کلی بسیار خوب است و نتایج عالی با ترکیبی از نفرکتومی (برداشتن کلیه) و شیمی‌درمانی به دست می‌آید.

تقریباً ۵٪ تومورها حاوی کانون‌های منفرد یا متعدد آنپلازی هستند (سلول‌هایی با هسته‌های بزرگ، هایپرکروماتیک، پلئومورفیک و میتوزهای غیرطبیعی) که در پیش‌آگهی تومور ویلمز نقش دارند.

در تصویر زیر، جزء بلاستمال توسط فلش آبی نشان داده شده است.



در شکل زیر، تومور ویلمز حاوی سلول‌های آبی کاملاً بسته‌بندی شده (جزء بلاستمال - فلش آبی) و توبول‌های کلیوی ابتدایی پراکنده (جزء اپیتلیال - فلش قرمز) دیده می‌شود. اگرچه چندین شکل میتوزی (فلش زرد) دیده می‌شود اما هیچ کدام در این جا atypic نیستند (فاقد آنپلازی کانونی).





پاتولوژی عمومی



جلسه هجدهم: آزارهای محیطی و آویتامینوز ۱

دکتر مظفری

نویسنده و تطبیق دهنده: سارا دانشور

تایپ: احمد رضا حسینی

ویراست: محمد حسین لطفی – یاسمن توکلی



ویس

بیماری های محیطی

(Environmental Disease)

انواع بیماری های محیطی:

۱. فیزیکی
۲. شیمیایی
۳. شغلی
۴. تغذیه ای

آلودگی محیطی

آلودگی های محیطی سه دسته اند:

۱. آلودگی هوا
۲. آلوده کننده های فلزی محیط
۳. تماس های صنعتی و کشاورزی

۱. آلودگی هوا

آلودگی هوا از عوامل فیزیکی بیماری های محیطی است. میکروارگانیسم های منتقل شونده توسط هوا از علل عمده ایجاد بیماری های منجر به مرگ و میر هستند. آلودگی های هوا به دو دسته تقسیم می شوند:

- آلودگی های محیط بیرون (outdoor air pollution):

این دسته طیف وسیعی از ضایعات، اعم از برونشیت مزمن، آمفیزم و سرطان را باعث می شوند. 6 آلاینده مهم در این گروه عبارتند از: مه دود (smog)، اوزون، دی اکسید سولفور، منواکسید کربن، دی اکسید نیتروژن، سرب و ذرات معلق.
Asphyxia
plaster , asbestos

ذرات با قطر کوچکتر از ۱۰ میکرومتر بسیار مضر هستند زیرا؛ این ذرات در جریان هوا باقی مانده و به فضاهای هوایی می رسند و در آنجا به وسیله ماکروفاژها و نوتروفیل ها فاگوسیت شده و موجب رهایی مدیاتورها می شوند. گاهی این ذرات آلوده کننده به صورت همزمان اثر همدیگر را تشدید می کنند؛ مثلا وجود اوزون همراه ذرات معلق می تواند چنین اثری بگذارد.

اوزون احتمالا یکی از غیرقابل کنترل ترین آلوده کننده های هواست. این گاز در اثر واکنش های ناشی از نور خورشید روی اکسیدهای نیتروژن که از آگروز اتوموبیل ها خارج می شود ایجاد می گردد و همراه اکسیدها و ذرات معلق ریز ایجاد مه دود می کند. سمیت آن مربوط به تولید رادیکال های آزاد است که به سلول های اپی تلیالی مجاری هوایی و سلول های الوئولار آسیب می رساند. سطوح پایین اوزن ممکن است توسط افراد سالم تحمل شود، ولی مخصوصا به همراه ذرات معلق، در افراد مبتلا به اسم یا امفیزم به عملکرد ریه آسیب می رساند.

دی اکسید سولفور؛ ذرات معلق و اثرات سل های اسیدی به وسیله کارخانه ها و صنایعی که از زغال سنگ و روغن به عنوان سوخت استفاده می کنند ایجاد میشود.

مونوکسید کربن؛ گازی غیر محرک، بی رنگ، بی مزه و بی بو است که از اکسیداسیون ناقص مواد کربنی تولید می شود. سطوح پایین آن اغلب در هوای اتمسفر یافت می شود و می تواند در اختلال عملکرد تنفسی شرکت داشته باشد اما به خودی خود تهدید کننده حیات نمی باشد. البته افرادی که در محیط های بسته کار می کنند و به شدت در معرض دود و بخار هستند ممکن است دچار مسمومیت مزمن با CO شوند. کربن مونوکسید به صورت یک خفه کننده سیستمیک عمل می کند و با اتصال به هموگلوبین و جلوگیری از انتقال اکسیژن، فرد را می کشد. تمایل هموگلوبین به CO دویست برابر تمایل آن به اکسیژن است. زمانی که هایپوکسی سیستمیک رخ می دهد هموگلوبین ۲۰ تا ۳۰ درصد با CO اشباع شده است. با ۶۰ تا ۷۰ درصد اشباع احتمال عدم هوشیاری و مرگ وجود دارد.

ریخت شناسی: در مسمومیت مزمن با CO فرد قربانی، در صورت اتمام مواجهه با مونوکسید کربن اغلب بهبود می یابد؛ اما



سرماخوردگی را دارند. برای مثال؛ مایک یا هیره که یک جاندار میکروسکوپی است ممکن است موجب ایجاد آلرژی شود. قارچ‌ها، ویروس‌ها و آزارها ممکن است موجب سرطان و منواکسیدکربن می‌تواند موجب خفگی شود.

۲. آلوده کننده‌های فلزی محیط

سرب، جیوه، آرسنیک و کادمیوم فلزات سنگینی هستند که به صورت شایعی باعث اثرات مضر در جوامع انسانی می‌شوند.

اثرات فلزات سنگین

رایبند: کودکان بیش از بالغین سرب خورده شده را جذب می‌کنند. منبع اصلی تماس با سرب در کودکان، رنگ‌های حاوی سرب می‌باشد. سرب زیاد منجر به نقایص CNS در کودکان و نوروپاتی محیطی در بالغین می‌شود. سرب زیادی در استخوان‌ها با کلسیم رقابت کرده و با شکل‌گیری مجدد غضروف تداخل می‌نماید، همچنین باعث کم خونی نیز می‌شود.

منبع اصلی تماس با جیوه، ماهی آلوده است. مغز در حال تکامل به شدت به متیل جیوه که در مغز تجمع یافته و کانال‌های یونی

ممکن است اختلالات عصبی پایدار بمانند. تشخیص مسمومیت بر پایه تشخیص سطوح بالای کربوکسی هموگلوبین در خون است. مسمومیت حاد با CO با رنگ مخصوص قرمز گیلانی منتشر پوست و غشاهای مخاطی ناشی از کربوکسی هموگلوبین مشخص می‌شود و اگر مرگ به سرعت رخ دهد ممکن است تغییرات ریخت شناسی نداشته باشد. در قربانیانی که نجات پیدا می‌کنند امکان بهبودی کامل وجود دارد، اگرچه گاهی اوقات اختلال حافظه، بینایی، شنوایی و تکلم باقی خواهد ماند.

• آلودگی‌های هوا در محیط‌های سر بسته (Indoor air pollution):

شایع ترین آلوده کننده؛ دود تنباکو است. دود چوب حاوی اکسیدهای متعدد نیتروژن و ذرات معلق کربن، محرکی است که فرد را مستعد به عفونت‌های ریه می‌کند و میتواند حاوی هیدرو کربن‌های چند حلقه ای کارسینوژن باشد. رادون گاز رادیواکتیوی است که از اورانیوم مشتق می‌شود و به طور گسترده در خاک و در منازل وجود دارد. تماس با رادون می‌تواند در کارگران معادن اورانیوم باعث سرطان ریه شود.

asbestos می‌تواند باعث ایجاد Lung ca & mesothelioma شود.

اترول‌های زیستی از عوامل میکروبیولوژیکی هستند که توانایی ایجاد بیماری‌های عفونی مانند لژیونز، پنومونی ویروسی و

pet dander, dust mite

Table 8-5. TOXIC AND CARCINOGENIC METALS

Metal	Disease	Occupation
Lead	Renal toxicity Anemia, colic Peripheral neuropathy Insomnia, fatigue Cognitive deficits	Battery and ammunition workers, foundry workers, spray painters, radiator repairers
Mercury	Renal toxicity Muscle tremors, dementia Cerebral palsy Mental retardation	Chlorine-alkali industry workers
Arsenic	Cancer of skin, lung, liver	Miners, smelters, oil refinery workers, farm workers
Beryllium	Acute lung irritant Chronic lung hypersensitivity ? Lung cancer	Beryllium refinery workers, aerospace manufacturing workers, ceramics workers
Cobalt and tungsten carbide	Lung fibrosis Asthma	Toolmakers, grinders, diamond polishers
Cadmium	Renal toxicity ? Prostate cancer	Battery workers, smelters, welders, soldering workers
Chromium	Cancer of lung and nasal cavity	Pigment workers, smelters, steel workers
Nickel	Cancer of lung and nasal sinuses	Smelters, steel workers, electroplating workers



جدول ۱-۲. بیماریهای انسانی همراه با مواجهات شغلی

عنوان سیستم	اثر	عوامل سمی
سیستم قلبی عروقی	بیماری قلب	مونوکسید کربن، سرب، حلال ها، کبالت، کادمیوم
سیستم تنفسی	سرطان بینی	ایزوپروپیل الکل، غبار چوب
	سرطان ریه	رادون، آزبست، سیلیکا، یس (کلرومتیل) اتر، نیکل، آرسنیک، کروم، گاز خردل
	بیماری انسدادی مزمن ریه	غبار غلات، غبار ذغال سنگ، کادمیوم
	افزایش حساسیت پذیری	پریلیوم، اینوسیانها
	تحریک	آمونیاک، اکسیدهای سولفور، فورمالدئید
	فیروز	سیلیکا، آزبست، کبالت
سیستم عصبی	نوروپاتی محیطی	حلال ها، آکریل آمید، کلرید متیل، جیوه، سرب، آرسنیک، DDT
	راه رفتن آتاکسی	کلردان، تولون، آکریل آمید، جیوه
	سرکوب سیستم عصبی مرکزی	الکل ها، کتون ها، آلدئیدها، حلال ها
	کاناراکت ها	پرتوهای فرابنفش
سیستم اندری	سمیت	جیوه، سرب، اتیلن گلیکول، حلال ها
	سرطان مثانه	فتیل آمین ها، ۴-آمینوبنزیل، بنزیدین، محصولات لاستیکی
سیستم تولیدمثل	ناباروری مردان	سرب، پلاستیکی سبزیهای فتالاتی
	ناباروری زنان	کادمیوم، سرب
	تراتوژنز	جیوه، بی فتیل های پلی کلرینه شده
سیستم خون ساز	لوسمی	بنزن، رادون، اورانیوم
پوست	فولیکولیت و درماتیت آکنه ای شکل	فتیل های پلی کلرینه شده، دی اکسین ها، سموم گیاهی
	سرطان	پرتوهای فرابنفش
دستگاه گوارش	آنژیوسارکوم کبدی	کلرید وینیل

روغن و رنگبری استفاده می شود. تماس حاد با مقادیر زیاد بخارات این عوامل منجر به؛ گیجی، کنفوزیون-confusion، سرکوب CNS و حتی کما می شود.

سطوح پایین تر منجر به؛ سمیت کبدی و کلیوی می شود. تماس شغلی کارگران صنایع پلاستیک با بنزن ۱ و ۳ دی بوتان خطر لوسمی را افزایش می دهد.

هیدروکربن های پلی سایکلیک؛ یکی از قویترین کارسینوژن ها می باشند و تماس صنعتی با آن ها در ایجاد سرطان ریه و مثانه موثر است.

را بلوک می کند حساس هست. بیماری میناماتا^۱ ناشی از تماس با مقادیر بالای جیوه جنین در رحم است و منجر به فلج مغزی، کری و نابینایی می شود.

آرسنیک به طور طبیعی در آب و خاک وجود دارد. مقادیر بالای آن با فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری تداخل پیدا کرده و همچنین باعث اثرات سمی در مجاری گوارشی، CNS و سیستم قلبی عروقی می گردد.

کادمیوم باتری های نیکل-کادمیوم و کودهای شیمیایی می تواند باعث آلودگی خاک شود. کادمیوم زیادی منجر به بیماری ریوی انسدادی و آسیب کلیوی می شود. که به صورت شایعی باعث اثرات مضر در جوامع انسانی می شوند.

علاوه بر فلزات سنگین، تماس حاد با مقادیر زیاد بخارات حلال های الی از قبیل؛ کلروفرم ها و تتراکلرید کربن ممکن است باعث سرکوب CNS و حتی کما شود.

۳. تماس های صنعتی و کشاورزی

در مشاغل مختلف می توانیم با مواد مختلفی سروکار داشته باشیم. این مواد می توانند آلی یا فلزی باشند.

مواد آلی:

P. V. C (پلی وینیل کلرید) که آنژیوسارکوما*ی کبدی می دهد (که یک تومور نامعمول کبدی است) و همچنین هیدروکربن های چند حلقه ای (پلی سایکلیک) موجب سرطان مثانه می شوند و تماس حاد با بخارات آن موجب کما می شود.

***Angio sarcoma** is a cancer of the cells that line the walls of blood vessels or lymphatic vessels

فلزات: سرب، آرسنیک، کروم و نیکل موجب سرطان ریه می شوند. سرب باعث ایجاد مسمومیت با سرب می شه و آرسنیک، کروم و نیکل موجب سرطان ریه میشوند

رابینز: **حلال های الی** از قبیل؛ کلروفرم و تتراکلرید کربن در مواد مورد استفاده در خشک شویی و جهت برداشتن لکه های

^۱ Minamata



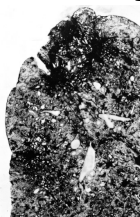


۳) **PMF complicated** : نام دیگر آن فرم پیش رونده است. کمتر از ۱۰ درصد موارد فرم Simple به فرم PMF **progressive massive fibrosis** تبدیل می شود که باعث اختلالات تنفسی، افزایش فشار خون سیستم ریوی و به دنبال آن نارسایی سمت راست قلب می شود که به آن **Cor Pulmonale** یا نارسایی سمت راست قلب (به واسطه این مسائل) می گویند نواحی فیبروز در ریه به هم می پیوندند و اندازه بزرگتری پیدا می کنند که به طرف **pulmonary hypertension** (افزایش فشار ریه) می رود.



در فرم **Complicated** سایز ندول ها بزرگتر است (۲-۱۰ cm)

در این حالت پارانشیم ریه و بافت ریه از بین رفته است و به جای آن بافتی سیاه قرار گرفته است. دقیقاً مرکز ناحیه فیبروبلاست نکروزه و سیاه است که به آن **black lung** می گوئیم.



نکته: خطر سل و سرطان ریه در **CWP** وجود ندارد.

Caplan syndrome ❖

به همراهی **RA** (آرتریت روماتوئید) با **Pneumoconiosis** می گویند که هم در کارگران معدن زغال سنگ و هم در افرادی که در معرض آزبست و سیلیس هستند دیده می شود. تظاهرات آرتریت وجود دارد و علاوه بر آن ندول هایی با یک نکروز فیبرینوئید در مرکز و سلول های فیبروبلاست و ماکروفاژ در اطراف وجود دارند.

Silicosis ❖

کوآرتز ماده ای است که در صنایع شیشه سازی از آن استفاده می شود. ذرات سیلیس اگر به اندازه 1μ باشند، می تواند باعث اگر سایز این قطعات سیلیکوز از نیم میکرون کمتر باشد به **distal airway** می رسد فیبروز مزمن ریه شود. اگر این کوآرتز استنشاق شود سبب ایجاد ندول هایی فیبروتیک و گرد (ندول سیلیکوتیک) در قسمت فوقانی ریه می شود که بیشتر در ناحیه زیرپلور قرار گرفته و باعث افزایش ضخامت پلور می شوند می شوند. این حالت می تواند به

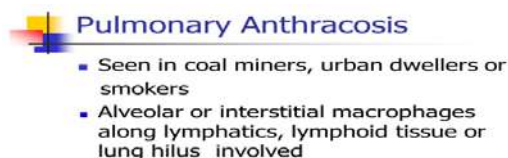
ماکروفاژها نقش اساسی در واکنش هایی که در نهایت منجر به تخریب بافت های اطراف می شود ایفا می کنند و آن ها با ترشح سیتوکاین های التهابی و فراخوانی سایر سلول ها ایمنی باعث تشدید پاسخ ها و همچنین تحریک تولید کلاژن و... توسط فیبروبلاست ها می شوند که ماحصل آن سفت شدن عضو است.

میزان واکنش بدن به این ذرات و آسیب رسانی آن ها می تواند متفاوت باشد مثلاً؛ در مورد کربن خیلی کم ولی برای مواد دیگر مثل آزبست خطرناک تر است. تنباکو موجب تشدید بیماری می شود خصوصاً وقتی با آزبست همراه باشد.

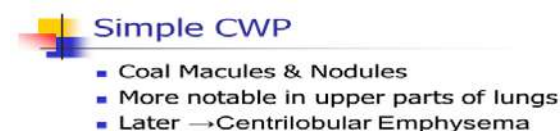
Coal worker's pneumoconiosis ❖ (CWP)

در کارگران معادن زغال سنگ دیده می شود و سه فرم دارد:

۱) **asymptomatic anthracosis**: بدون علامت معمولاً پیگمان سیاه کربن پیگمان انتراکوتیک می گویند در این فرم مقدار ذرات رسوب کرده در ریه بسیار کم است و اختلالی در عملکرد ریه وجود ندارد.



۲) **Simple**: در فرم ساده هم اختلال عملکرد ریه مشاهده نمی شود، فقط ممکن است ذرات کربن داخل ماکروفاژها تجمع پیدا کرده باشند و در کانال های لنفاتیک و غدد لنفاوی که در ناف ریه هستند به صورت میکروسکوپی تغییر رنگ بافت (سیاه و خاکستری) مشاهده می شود. افراد شهرنشین یا افراد سیگاری هم به دلیل این که دوده استنشاق می کنند این حالت را دارند. در دراز مدت تجمع ذرات کربنی را که سیاه رنگ هستند در داخل سیتوپلاسم ماکروفاژهای الوئول یا بافت ناف لنفاوی ریه این افراد می توان دید در **upper parts of lungs** قابل تشخیص تر هستند





ندول ها ریه می تواند به شکل کندوی زنبور عسل دربیاید که به آن **Honeycomb pattern of lung** می گویند. سفت شدن ریه باعث افزایش فشار ریوی و نارسایی سمت راست قلب می شود که به آن **Cor Pulmonale** می گویند.

مشخصه دیگر که در سیلکوزیس دیده می شود **Eggshell lymph node** (X-ray) هست که غدد لنفاوی دچار کلسیفه شدن و نمای پوست تخم مرغی می گیرند

Asbestosis ❖

Asbestosis

- Discrete nodules
- fibrocalcification



© Elsevier 2005

آزبست در پشم شیشه و عایق های حرارتی استفاده می شود. معمولاً بیماران یک الی دو دهه در تماس شغلی با این ماده بوده اند و بیماری در اثر مواجهه طولانی مدت با آزبست ایجاد می شود. که می تواند ایجاد **Lung ca** و **Laryngeal ca** و **Pleural effusion** و **Mesothelioma** و **Localized plaques** کند ۲ فرم دارد:

ماری شکل ۲

(۱) **Serpentine**: فیبرهایی که منعطف و محلول اند.

(۲) **Amphibole**: فیبرهایی که کشیده اند ولی منعطف نیستند و از پارانشیم تا اطراف ریه می توانند منتشر شوند. به همین خاطر مزوتلیوما در افراد درگیر ایجاد میشود و فیبروز منتشر می دهند.

آزبست می تواند طیف وسیعی از بیماری ها را ایجاد کند از جمله سرطان ریه و حنجره، ***mesothelioma**، پلاک داخل دیافراگم و یا می تواند موجب تجمع مایع در ریه ها شود.

***Mesothelioma**: ندول های کرم رنگی که به دلیل تومورال شدن روی لایه جنب یا مزوتلیال دیده می شود.

خود آزبست هم شروع کننده تومور و هم پیش برنده آن است و باعث تولید رادیکال های آزاد در نزدیکی لایه جنب می شود.

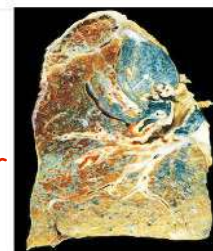
دود سیگار (تنباکو) اثر سینرژیک با این بیماران دارد. ریه های این بیماران آب می آورد که یا زرد رنگ و به شکل سرم است و یا

سمت **PMF** پیش برود و باعث ایجاد اسکارهای بزرگ و فیبروز گسترده شود. ولی اگر فرد بطور حاد و ناگهانی با بخارسیلیس تماس داشته باشد ممکن است به سمت نارسایی و ادم ریه پیش برود که در داخل ریه فرد مایع صورتی رنگی الوئول ها را پر می کند که در اثر این واکنش حاد، ریه دچار ادم شده و ممکن است منجر به خفگی و مرگ فرد شود و یا ممکن است فرد به کما برود، که به آن **silicoproteinosis** می گویند (علائم شامل سیاوز، سرفه و نارسایی تنفسی).

در سیلکوز برخلاف فرم **CWP**، ریسک ابتلا به کارسینوم ریه و **TB** افزایش می یابد. (به دلیل اختلال در ایمنی سلولی)

Advanced silicosis

- Upper lobe scar
- Pleural thickening



همانطور که مشاهده می کنید بیشتر ضایعات در قسمت فوقانی ریه وجود دارد (قسمت های خاکستری رنگ)

مهم بیماری سیلکوزیس معمولاً به صورت مزمن تماس با سیلیس ایجاد می شود و باز این ها تمایل دارن در قسمت های **Upper zones** **subpleural nodules** ظاهر بشوند

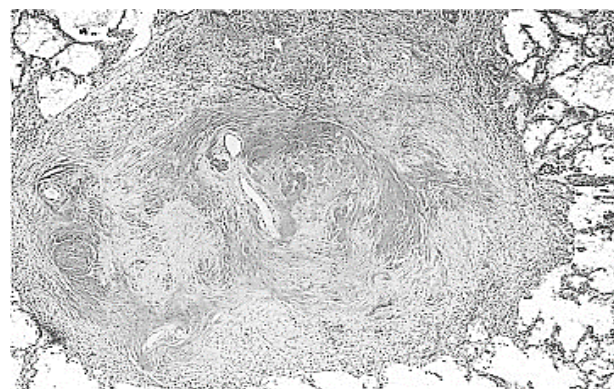
مهم و حال دیگه **Complicated (conglomerate)** هست که در اون با چسبیدن ندول ها امکان ایجاد **PMF** هست

Silicotic nodules

دو ویژگی ندول ها:

(۱) **Coalescent**

(۲) **Coallagenous**



© Elsevier 2005

(عکس قابل رنگی شدن) ندول های سیلیکوتیک معمولاً از کلاژن و یک بافت **dense** متحدالمرکز و گرد تشکیل می شوند که به واسطه وجود سیلیس ممکن است حالت درخشنده ای زیر میکروسکوپ (با فیلتر پلاریزه) مشاهده شود. با بزرگ شدن



❖ دود سیگار

سیگار کشیدن قابل پیشگیری ترین علت مرگ انسان هاست.

رایینز: تنباکو شایع ترین عامل برون زاد سرطان های انسان و مسوول ۹۰ درصد سرطان های ریه می باشد. متهم اصلی سیگار کشیدن است ولی تنباکوها ی بدون دود نیز برای سلامتی مضر بوده و علت مهم سرطان حفره دهان می باشند.

در دود سیگار یک سری مواد کارسینوژن هستند مثل قیر یا قطران (Tar)، هیدروکربن های آروماتیک، نیتروزامین و beneopyrene. این ها هر کدام عوارضی دارند، برای مثال:

منواکسید کربن در دود سیگار باعث اختلال انتقال اکسیژن می شود. (منواکسید کربن ۲۰۰ برابر affinity بیشتری نسبت به اکسیژن به هموگلوبین دارد)

فرمالدهید و نیتروژن اکساید می توانند مژه ها ی سیستم تنفسی را فلج کنند.

مواردی مثل فنول و نیکوتین پیش برنده های تومور هستند (tumor promotion)

آترواسکلروز و عارضه عمده آن یعنی انفارکتوس میوکارد به شدت با کشیدن سیگار ارتباط دارند.

بیماری thrombo angitis obliterans

یک بیماری عروقی در افراد جوان سیگاری است که از لحاظ سیستم سمپاتیک over reactive هستند (واکنش افزایش حساسیت به دود سیگار).

در انتهای انگشتان دست و پا، فلبیت های دردناک و التهاب همراه با ترومبوز و انسداد عروق باریک رخ می دهد که موجب autoamputation (قطع خود بخودی) انگشتان دست و پا می شود. (بخش داخل پرانتز تدریس نشد)

عوارض سیگار: آمفیزم، برونشیت، سرطان، سفت شدن رگ ها، سکته قلبی، تجمع لخته های پلاکتی، زخم معده و

حالت خونی دارد. ممکن است گاهی در داخل ریه (بیشتر در قاعده) اجسامی مانند پیپ یا چپق ببینیم (قهوه ای رنگ و دانه دانه) که به آن ها اجسام آزبستی (asbestos bodies) گفته می شود که به علت وجود ferritin (که از آهن مشتق می شود)

به رنگ زرد قهوه ای دیده می شوند. تفاوتی که آزبستوز با دیگر بیماری های این دسته دارد این است که معمولا در قسمت های تحتانی دستگاه تنفس ایجاد میشود. Asbestosis در گنبد های دیافراگم پلاک های کلسیفیه می سازد و موجب ضخیم شدن آن می گردد و به همین دلیل تنفس فرد

را دشوار می سازد. در مزوتلیومی که از آزبستوز ایجاد می شود ندول ها سفید و سفت و محکم هستن و کاملا ریه را خفه می کنند

مواجهه با آزبست خطر ابتلا به سرطان ریه را پنج برابر افزایش میدهد و این خطر برای مزوتلیوما به ۱۰۰ برابر می رسد، حال اگر کسی سیگار بکشد خطر سرطان به همراه آزبستوزیس بسیار بالا خواهد رفت ولی خطر مزوتلیوما دیگر بالا نمی رود.

کسانی که دچار آزبستوز می شن پس از ۱۰_۲۰ سال تنگی نفس و سرفه نشون می دن که می تونه منجر به مرگ بشه L و سندروم کهپلمان میتونه تسریع کنه این فرایندو

❖ Berylliosis

در صنایع هوافضا از بریلیم استفاده می شود. در فرم حاد موجب ضایعات گرانولوم ماندنی می شود که شبیه سارکوئیدوز است. (سارکوئیدوز یک بیماری با منشا ناشناخته گرانولومایی است و سل یک بیماری گرانولومایی عفونی است. تفاوت سل با سارکوئیدوز نبودن نکروز پیری در سارکوئیدوز است.)

بریلیم نه به عنوان یک انتی ژن کامل بلکه به عنوان هاپتن عمل می کند و با فراخوانی سیستم ایمنی سلولی (CMI)، سلول های T helper و با کمک MHC II باعث شروع یک واکنش التهابی می شود.

در ارگان های مختلف مثل؛ طحال، کبد، کلیه، گره لنفاوی و آدرنال ضایعات گرانولوم مانند می تواند دیده شود. در این بیماری یک واکنش حساسیت تاخیری تیپ 4 با ایجاد گرانولوم به وجود می آید.

در موارد مزمن:

۱- برخی به سمت سکون (stable شدن) می روند.

۲- برخی دیگر ممکن است مرتباً عود کنند.

۳- تعدادی دیگر دچار نارسایی ریه می شوند.

افزایش تماس با بریلیم = افزایش ریسک سرطان
بعد از نوموکلونیزیس شغلی، می پردازیم به افراد سیگاری



Hormone replacement therapy (HRT)

MCQ 1

- Which lesion starts from lower parts of the lung?
- 1-anthracosis
- 2-silicosis
- 3-asbestosis
- 4-all of the above

MCQ 2

- Which metal has renal toxicity?
- 1-arsenic
- 2-chromium
- 3-nickel
- 4-cadmium

MCQ 4

- Which of the following is NOT associated with smoking?
- 1-pancreatic ca
- 2-bladder ca
- 3-prostatic ca
- 4-peptic ulcer disease

MCQ 3

- Whorled collagen fibers that are weakly birefringent are distinctive for which pulmonary lesion?
- 1-anthracosis
- 2-asbestosis
- 3-silicosis
- 4-berylliosis

در خانم‌ها بعد از سنین قاعدگی معمولا هورمون‌های جایگزین **replacement therapy** تجویز می‌شود که پوکی استخوان را به تاخیر بیندازد و همچنین از بیماری‌های **cardiovascular** جلوگیری کند. این داروها معمولا حاوی استروژن است که HDL را بالا می‌برد و LDL را پایین می‌آورد و باعث تاخیر در فرایند **atherosclerosis** شود.

عوارض این داروها: (به دلیل عوارض بالا رفتن استروژن ، همراه آن پروژسترون تجویز میشود.)

(۱) خطر کارسینوماها (endometrial & breast cancer)

(۲) آمبولی ریه

(۳) Liver adenoma

استروژن زیاد در نهایت در کار سیستم **cardiovascular** اختلال ایجاد میکند.

ORAL CONTRACEPTIVES (OCP)

- <50 µg/d estrogen
- Breast ca risk, slight or no increase
- Endometrial ca: likely to be protective
- Cervical ca: some increased risk
- Ovarian ca: protective
- Thromboembolism: 3-6 fold DVT or PE risk
- Slight rise in BP
- Liver adenoma

اسلایر رو به رو هم
ادامه همین مبته
ولی استار فقط از
روش فونرن، شما
هم فقط از روش
بنفونین!

منظور از **DVT** ترمبواآمبولی اندام تحتانی است و **liveradenoma** ضایعه ای خوش خیم است و هم چنین افزایش فشار خون در خانم های استفاده کننده از قرص های ضد بارداری مشهود است.

اسلاید هم مهمه الکی رد نشین!

ریسک سقط جنین نارس در مادران سیگاری، اختلال رشد داخل رحمی، به دنیا آمدن بچه کوچک و کم وزن

رابینز: شایع ترین بیماری‌های ناشی از کشیدن سیگار، ریه را درگیر می‌کنند و عبارتند از آمفیزم، برونشیت مزمن و سرطان ریه

در افرادی که سیگاری هستند تعادل عرضه و تقاضای اکسیژن به هم می‌خورد و یک حالت توکسیک دائمی دارد و به همین خاطر استانه رسیدن به اریتمی‌های کشنده قلبی در افراد سیگاری پایین

تر است (کاهش حد استانه VF)

توقف مصرف سیگار ریسک مرگ رو طی یک سال و ریسک سرطان رو طی پانزده سال کاهش می‌ده

Passive smoker

یعنی به عنوان مثال شما سیگاری نیستید ولی هم اتاقیتان سیگار می‌کشد. این مورد هم ریسک حمله قلبی را بالا می‌برد و در بچه‌ها باعث؛ ایجاد آسم، آلرژی و بیماری‌هایی از این قبیل می‌شود.

واکنش‌های ناخواسته دارویی Adverse drug reaction (adr)

۳ چیز در آسیب ناشی از داروها نقش دارد:

۱. دوز مصرفی
۲. متابولیسم دارو در کبد و کلیه
۳. محل تجمع و چگونگی دفع

گاهی افراد مختلف در مورد داروها مشکلات متفاوتی را نشان می‌دهندگاهی اوقات افراد در قبال داروهای مختلف حساسیت نشان می‌دهند.

مثال: حساسیت به پنی سیلین که در افراد مختلف واکنش‌های متفاوتی میدهد مثل شوک آنافیلاکسی یا انمی همولیتیک و برونکو اسپاسم

داروی هیدرولازین گاهی باعث بیماری شبیه به لوپوس اریتماتوز **داروی هیدرولازین برای فشار خون تجویز میشود.** می‌شود. این واکنش‌های ناخواسته در ۷ - ۸ درصد بیماران به وجود می‌آید که در ۱۰ درصد موارد کشنده هستند. اگر یک نفر آبله مرغان بگیرد و به او اسپیرین بدهیم باعث ایجاد سندرم **graves** می‌شود. کسانی که بیماری ویروسی دارند اگر به آن‌ها انتی بیوتیک بدهیم دچار **rash** (به واسطه امپی سیلین) می‌شوند. یا حتی ممکن است در حین تزریق دارو ها ورود ویروس ها به صورت ناخواسته همراه دارو به بدن اتفاق بیوفتد.



رابینز: در دوزهای درمانی، حدود ۵٪ از داروی مصرف شده، از طریق سیستم P-450 به NAPQI (N-استیل-P-بنزوکینون ایمین) متابولیزه می شود؛ اما در دوزهای خیلی بالا، NAPQI تجمع یافته و با اتصال به پروتئین های کبدی و تخلیه گلوکاتینون احیا شده (GSH)، مرگ هپاتوسیت ها را موجب می شود.

در بعضی موارد آسیب به کلیه، میوکارد قلب و همچنین مغز مشاهده می شود.

رابینز و اسلاید: مسمومیت با این دارو با تهوع، استفراغ، اسهال و گاهی شوک توام با یرقان شروع می شود.

آسپیرین (Aspirin)

می تواند سبب بروز مسمومیت حاد شده و حالتی تحت عنوان اسیدوز متابولیک ایجاد کند.

رابینز و اسلاید: در روند مسمومیت شدید با این دارو، ابتدا آلکالوز تنفسی ایجاد شده و بعد از آن اسیدوز متابولیک رخ می دهد که اغلب کشنده است.

حتی با دوز چند گرم هم می تواند در بچه ها کشنده باشد. (اسلاید: دوز توکسیک در بچه ها ۴ - ۲ گرم و در بزرگسالان ۳۰ - ۱۰ گرم می باشد)

افرادی که مصرف روزانه و طولانی مدت ۳ گرم یا بیشتر از این دارو را داشته باشند، ممکن است به مسمومیت مزمن آسپیرین (سالیسیلیسم^۴) و عوارض آن دچار شوند. از جمله این عوارض می توان به سردرد، وزوز گوش (Tinnitus) و حتی کما اشاره کرد. مسمومیت با این دارو هم چنین می تواند موجب گاستریت حاد، خونریزی و زخم معده شود.

از عوارض دیگر مسمومیت با این دارو می توان به اختلال در عملکرد پلاکت ها و در نتیجه افزایش تمایل به خونریزی^۵ و ایجاد پتشی^۶ اشاره کرد.

در پوست

Salicylism^۴
bleeding tendency^۵
Petechia^۶

واکنش	آسیب رسان اصلی
دیس کرازی های خونی [*]	عوامل آنتی ترومبولامنتیک، سرکوب کننده ایمنی و کلرامفنیکل
پانوسیتوزی، کم خونی آپلاستیک، پانوسیتوزی	پنی سیلین، متیل دوبا، کینیدین
کری خونی همولیتیک، ترومبوسیتوزی	عوامل آنتی ترومبولامنتیک، سولفونامیدها
جلدی	هیدانتوئین، بعضی از آنتی بیوتیک ها، بسیاری عوامل دیگر
کپیر، ماکول ها، پاپول ها	
وزیکول ها، پتشی، درماتیت اکسفولیاتیو	
بثورات ثابت دارویی، پدگماتاسیون غیرطبیعی	
قلبی	
آرتمی ها	تئوفیلین، هیدانتوئین
کاردیومیوپاتی	دوکسوزوسین، دوزوپرسین
کلیوی	
گلومرولونفریت	پنی سیلین
نکروز حاد توبولی	آنتی بیوتیک های آمینوگلیکوزیدی، میکوناسول، آفوتریسین ۳
بیماری توبولونترستیشیال با نکروز پایبلی	فالتستین، سالیسیلات
رئوی	
آسم	سالیسیلات
پنومونیت حاد	نیتروفرانتوئین
فیروز بیاضی	بوسلفان، نیتروفرانتوئین، بلنوماسین
کبدی	
تغییرات چربی	تتراسیکلین
آسب منتشر هپاتوسلولر	هالوتان، ایزونیازید، استامینوفن
کلسار	کلرپرومازین، استروژن ها، داروهای ضدبارداری
سیستمیک	
آنفیلاکسی	پنی سیلین
سندرم لوپوس آرتماتوی سیستمیک (لوپوس دارویی)	هیدرالازین، پروکائین آمید
سیستم عصبی مرکزی	
وزوز گوش و گیجی	سالیسیلات
واکنش دیستونیک حاد و سندرم پارکینسون	آنتی سایکوتیک های فنوتیازینی
تضعیف تنفسی	آرام بخش ها

* نمای تقریبی نیمی از تمام مرگ های مربوط به دارو

استامینوفن (Acetaminophen)

دوزهای بالا آن می تواند کشنده باشد. (دوز درمانی معمول این دارو ۵/۰ گرم و دوز سمی آن برای بزرگسالان ۲۵ - ۱۵ گرم می باشد. درمورد بچه ها، دوز سمی، بسیار کمتر از مقادیر مذکور برای بزرگسالان است. (در بچه ها مصرف حتی ۱۵۰ میلی گرم از استامینوفن هم می تواند باعث مسمومیت دارویی شود))

در موارد شدید سوء مصرف (Overdose)، نارسایی کبدی ایجاد می شود که با نکروز مرکز لوپولی^۲ همراه است که می تواند به تمام لوپول ها گسترش پیدا کند.

تابلو بالینی مسمومیت با استامینوفن:
تهوع و اسهال و استفراغ و در مرحله بعدی شوک و ایجاد زردی است.

also known as paracetamol^۱
Centrilobular necrosis^۲
also known as acetylsalicylic acid^۳



سر فونی- مغزی در مقایسه با بزرگسالان) از جمله این عوارض مغزی شامل ؛ کاهش ضریب هوشی، تشنج (Seizure)، جنون (Psychosis)، کما (Coma)، ادم مغزی و نکروز نورون ها است.

در بالغین اما بیشتر، دستگاه عصبی محیطی درگیر می شود (نوروپاتی) که از عوارض آن افتادگی مچ دست و پا است.

✓ **دستگاه گوارش:** رسوب این ماده در دستگاه گوارش سبب بروز "کولیت ناشی از سرب" می شود که با دردهای شکمی بی نهایت شدید بروز پیدا می کند.

✓ **کلیه ها:** رسوب سرب در کلیه ها باعث ایجاد نقرس ساتورنین (saturnine gout یا نقرس سربی) می شود و فیبروز اینتراستیشیال

راینر: کلیه ها در مسمومیت با سرب ممکن است دچار آسیب توبول های پروگزیمال همراه با انگلوزیون های داخل هسته ای سرب شوند. آسیب مزمن کلیوی، در نهایت منجر به بروز بینابینی، نارسایی کلیه و بروز نقرس ساتورنین تشخیص قطعی آن با اندازه گیری افزایش مقدار سرب و free eritrocite protoporphine که می تواند همزمان با افزایش zpp باشد. (زینک پروتوپورفورین) ✓ **استخوان ها:** سرب بر سر اتصال به فسفات موجود در ماده ی زمینه ای استخوان، با کلسیم رقابت کرده و در استخوان رسوب می کند.

راینر: سرب با افزایش غضروف زایی و ایجاد تاخیر در مینرالیزه شدن غضروف ها، باعث مهار ترمیم شکستگی ها می گردد.

✓ **خون:** سرب هم چنین سبب بروز انمی از نوع هیپوکرومیک- میکروسیتیک (اریتروسیت ها کوچک و کم رنگ می شوند؛ شبیه ان چه که در انمی ناشی از فقر آهن، رخ می دهد) می شود (علت این موضوع، به مهار سنتز هم در سلول های پیش ساز اریثروئید در مغز استخوان برمی گردد)

نکته: دلیل دیگر انمی ناشی از مسمومیت با سرب، مهار پمپ سدیم- پتاسیم وابسته به ATP در غشای RBC ها است، که منجر به افزایش شکنندگی گلبول های قرمز و ایجاد همولیز خفیف می گردد. هم چنین در مسمومیت مزمن با سرب، رسوب این ماده

راینر: علت افزایش تمایل به خون ریزی در موارد مربوط سوء مصرف این دارو، به عملکرد این دارو در مهار سیکلواکسیژناز پلاکتی برمی گردد. با مهار این آنزیم، ساخت ترومبوکسان A₂ متوقف می شود. ترومبوکسان A₂ ماده ی فعال کننده ی تجمع پلاکتی است.

مصرف طولانی مدت و چندین ساله ی آسپیرین بخصوص در افرادی که به این دارو حساسیت دارند، می تواند موجب نفریت توبولواینترستیشیال^۱ و نکروز پاپیلاری کلیه شود که به آن نوروپاتی آنالژیک (Analgesic nephropathy*) می گویند.

*Analgesic nephropathy is injury to the kidneys caused by analgesic (painkiller) medications such as aspirin, phenacetin, and paracetamol.

یک سری مواد داریم که دارو نیستند اما ورود بیش از حد آن ها

به بدن با عوارض و آسیب هایی همراه است مثل ؛ آسپیرین و استامینوفن و امثالهم داروهایی با خواص therapeutic بودند اما گاهی اوقات مسمومیت ها با مواد غیر دارویی ایجاد میشوند ✓ **سرب**

✓ مونواکسید کربن

✓ الکل

✓ مواد مخدر

سرب سرب در صنایع چاپ و بنزین و اسپری رنگ ها و منابع آب و خاک شهری و... می تواند وجود داشته باشد .

می تواند روی بسیاری از اندام ها و بافت ها نظیر؛ مغز، لثه، قلب، استخوان و... تاثیر بگذارد. قسمت عمده ی سرب جذب شده (۸۵٪-۸۰٪)، توسط استخوان ها و دندان های در حال رشد جذب می شود. جذب این ماده در کودکان بیشتر از بزرگسالان است. (اسلاید: کودکان ۵۰٪ و بزرگسالان ۱۰٪ از سرب غذا را جذب می کنند- البته سرب از طریق تنفسی هم می تواند وارد بدن شود) ورود سرب به بدن عمدتاً از طریق دستگاه گوارش و تنفس رخ میدهد. ۵ تا ۱۰ درصد از سرب جذب شده در خون باقی می ماند و بقیه در بافت های نرم سراسر بدن توزیع می شود.

اهداف اصلی اناتومیک مسمومیت ناشی از سرب عبارت است از:

✓ **سیستم عصبی:** مسمومیت با سرب در کودکان، عوارض مغزی شدیدی به جای می گذارد (به دلیل نفوذپذیری بیشتر و development)

^۱ tubulo-interstitial nephritis

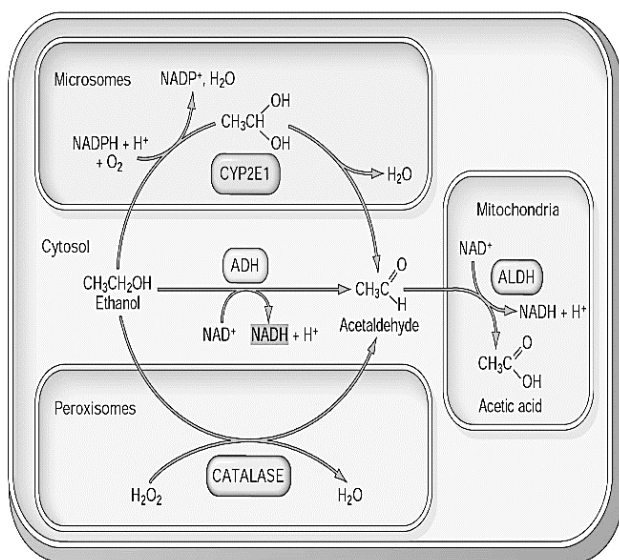
الکل

(به جدول ۸-۶ در آخر این جلسه مراجعه کنید.)
کمتر از ۱۰٪

الکل در معده و روده باریک جذب و از طریق ادرار، تعرق و تنفس دفع می‌شود. الکل در کبد و معده توسط آنزیم الکل دهیدروژناز (ADH) متابولیزه می‌شود. در متابولیزه کردن الکل در کبد، دو آنزیم $CYP2E1$ و کاتالاز نیز نقش دارند.

رابینز: سیستم آنزیمی اصلی در متابولیسم الکل، الکل دهیدروژناز موجود در سیتوزول هپاتوسیت‌هاست.

متابولیت عمده الکل در کبد، استالدهید (Acetaldehyde) (اصلی) و بدن است. استالدهید ماده‌ای سمی است و به مغز و کبد آسیب می‌رساند. از عوارض تجمع استالدهید می‌توان به برافروختگی، تاکی‌کاردی و هایپرنتیلیاسیون اشاره کرد.



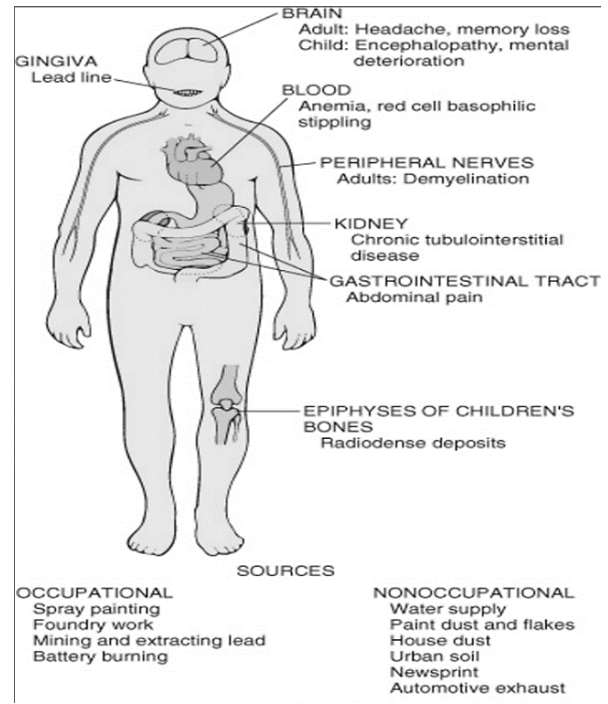
افراد الکلی ممکن است دچار کمبود ویتامین‌ها به ویژه B_1 (تیامین) بشوند. (دلیل این موضوع به این واقعیت بر می‌گردد که الکل با تامین کالری مورد نیاز افراد الکلی باعث می‌شود تا میل به خوردن غذاهای ویتامین‌دار در این افراد کاهش یابد و از این بابت که الکل اصطلاحاً کالری خالی است و ویتامین قابل توجهی ندارد، بدن این افراد دچار فقر ویتامین می‌شود)

رابینز: ضایعات اصلی ناشی از این کمبود (کمبود ویتامین)، نوروپاتی‌های محیطی و سندروم ورنیکه-کورساکوف (سندروم

الکل می‌تواند با اختلال در عملکرد آنزیم $p450$ باعث متابولیزه شدن سریع تر سایر دارو ها شود. هم چنین به دلیل یک پلی مورفیسم ژنتیکی، در خانم ها مقدار الکل دهیدروژناز کمتر است و متابولیزه شدن الکل کند تر بوده و علائم مستی بیشتر است.

در اریتروسیت‌ها قابل مشاهده است که سبب ایجاد نمایی به نام Basophilic stippling (نقاط بازوفیلی) در گلبول قرمز می‌شود.

رابینز: رسوب سرب در لثه‌ها و اثر تحریکی آن در جهت هایپرپیگمنتاسیون بافت لثه‌ای مجاور دندان‌ها، می‌تواند سبب ایجاد خطوط سربی (lead lines) در لثه‌ها شود.



مونوکسید کربن باعث افت عملکرد CNS و خفگی میشود و عامل مرگ و میر خانوادگی در فصول سرد است.

مونواکسید کربن

مونواکسید کربن عامل مرگ دسته‌جمعی خانواده‌هاست. مونواکسید کربن گازی غیرمحرک، بی‌رنگ، بی‌مزه و بی‌بو است که از اکسیداسیون ناقص موارد کربنی تولید می‌شود.

میل ترکیبی هموگلوبین به کربن مونواکسید 200 برابر میل ترکیبی آن به اکسیژن است. در اجساد و بیماران فرم حاد مسمومیت با CO، پوست، غشاهای مخاطی و همین طور چشم، به رنگ قرمز گیلیسی درمی‌آیند و خون‌ریزی و ادم مغزی رویت می‌شود. مسمومیت مزمن با گاز CO، در افرادی که به صورت پیوسته با مونواکسید کربن در تماس هستند (مانند پلیس چهارراه‌ها) ایجاد می‌شود و سبب بروز تغییرات ایسکمیک گسترده در مغز، بخصوص در سیستم خارج‌هرمی (Extrapyramidal system) و هسته عدسی (Lenti form nucleus) می‌شود.

در دراز مدت دچار مسمومیت کرونیک میشوند و اختلال در تکلم و شنیدن و بینایی و حافظه می‌تواند در آنها رخ دهد

$Cytochrome P450 2E1$



فشار خون، اختلال در سیستم عصبی و ... از دیگر عوارض مصرف طولانی مدت الکل هستند.

همچنین کمبود ویتامین ب مثل تیامین و نوروپاتی خاصی همراه سندرمی به نام ورنیکی کورس کاف در CNS و آتروفی مغزی و دژنراسیون مخچه ای همراه با نوروپاتی عصب بینایی در آن ها دیده میشود.

EF or Ejection Fraction (کسر تفلیه): نسبت حجم خون خارج شده از قلب در پایان سیستول به حجم خون تجمع یافته در قلب در پایان دیاستول است. این کسر بیانگر کارایی قلب بوده و در افراد نرمال، ۵۰ تا ۷۰ درصد است.

مصرف الکل طی دوران بارداری، حتی در مقادیر اندک، باعث ایجاد سندروم الکلی جنین^۱ می شود شامل مشکلات development از نظر مغزی

رابینز: مصرف طولانی مدت الکل با افزایش خطر بروز سرطان حفره دهان، مری، کبد و احتمالاً پستان در خانمها همراه است.

داروهای مخدر

کوکائین (Cocaine) به صورت پودر است.

از گیاهی به نام E. coca گرفته می شود. محرک و مقلد سیستم سمپاتیک (Sympathomimetic) است و در آب حل می شود. در زمان حرارت دادن، صدای ترکیدن می دهد.

رابینز: طرز تهیه کراک ☺؛ کریستالی شدن آلکالوئید خالص از هیدروکلرید کوکائین باعث تولید قطعات کراک می شود.

حرارت دادن کوکائین موجب ایجاد کراک می شود. (اینجا استاد راه اصلی رو گفت:)) می تواند به روش های استنشاقی، استعمال از طریق دود کردن، بلعیدن و به صورت تزریقی استفاده شود. فرد پس از مصرف وارد یک فاز سرخوشی قوی (Intense euphoria) می شود و اصطلاحاً می گویند فرد high شده است.

برخلاف بسیاری از از مواد مخدر دیگر (نظیر هروئین و تریاک) بیشتر وابستگی روانی ایجاد می کند تا وابستگی بدنی و فرد به همین دلیل، مدام بدنبال کوکائین می گردد. (searching for drug). مهم ترین اثر فیزیکی جدی کوکائین به تاثیر حاد آن بر سیستم قلبی - عروقی برمی گردد. کوکائین مانند یک مقلد

ورنیکه-کورساکوف؛ نقص در حافظه کوتاه مدت در تثبیه مصرف طولانی و زیاد الکل است) هستند. آتروفی مغزی، دژنراسیون مخچه ای و نوروپاتی اپتیک نیز می تواند رخ بدهد.

مصرف الکل، در متابولیسم اسیدچرب اختلال ایجاد می کند و سبب ایجاد کبد چرب می شود.

رابینز: اکسیداسیون الکل توسط الکل دهیدروژناز منجر به؛ کاهش نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئتید (NAD^+) و افزایش $NADH$ (شکل احیا شده NAD^+) می گردد. NAD^+ برای اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد مورد نیاز است و کمبود آن، علت اصلی تجمع چربی در کبد افراد الکلی می باشد. همچنین افزایش نسبت $NADH/NAD^+$ در افراد الکلی باعث لاکتیک اسیدوز می گردد.

$NADH$ علاوه بر جلوگیری از اکسیداسیون اسید چرب، باعث اسیدوز، کاهش دفع اسیداوریک (در نتیجه ایجاد حالتی شبیه نقرس) و مهار گلیکونئوژنز می شود. خانمها به علت پلی مورفسم ژنی، انزیم الکل دهیدروژناز کمتری دارند و در نتیجه الکل آن ها دیرتر متابولیزه می شود.

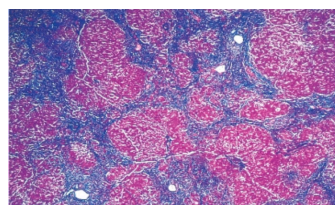
در الکلیسم حاد معمولاً CNS درگیر است. ابتدا دیرسیون آن و سپس تحریک CNS داریم. همچنین میتواند باعث ارست مرکز تنفسی در مدولا شود. و تغییرات برگشت پذیری شامل گاستریت و اولسر در معده شود. و نیز در کبد تغییراتی نظیر هپاتیت حاد ایجاد کند:

در این حالت تجمع قطره ها و وزیکول های چربی در هپاتوسیتها دیده می شود (استئاتوز کبدی). علاوه بر این وزیکول های چربی، به دلیل مصرف الکل، یک سری انکلوزیون تحت عنوان اجسام مالوری (Mallory bodies) در هپاتوسیت های کبدی به وجود می آیند که به دلیل شفافیت، به آن ها هیالین مالوری (Mallory's hyaline) هم گفته می شود. در این حالت، سلول های PMN هم رویت می شوند.

هپاتیت مزمن الکلی

استالهدید روی ارگان های مختلف اثر میگذارد(به دلیل تولید رادیکال های آزاد و کارسینوژن)

به دنبال مصرف طولانی مدت الکل ایجاد می شود و منجر به ایجاد سیروز کبدی می شود. زخم معده، واریس مری، گشادی قلب و گاستریت (کاردیومیوپاتی)، کاهش EF^* قلب به ۱۰-۵٪، پانکراتیت، افزایش دیلاته نارسایی قلب



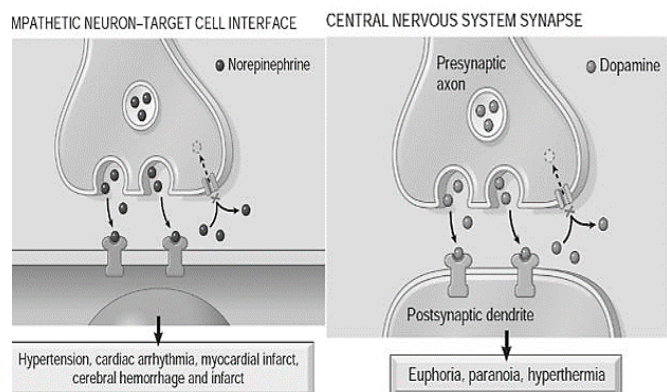
توضیحات در ویس اسلاید ۲۵

^۱ fetal alcohol syndrome



در سیستم عصبی محیطی همان مکانیسم عملکردی خود را روی آدرنالین و نور آدرنالین پیاده میکند.

سیستم سمپاتیک عمل می‌کند. این ماده در در سیستم عصبی مرکزی، برداشت مجدد (reuptake) دوپامین را مانع می‌شود و در پایانه‌های عصبی آدرنژیک هم، باعث مهار برداشت مجدد اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین شده و علاوه بر آن باعث تحریک آزادسازی بیشتر نوراپی‌نفرین از نورون پیش‌سیناپسی نیز می‌شود. (جلوگیری از برداشت مجدد نوروترانسمیترهای مذکور، باعث تجمع و باقی ماندن این نوروترانسمیترها در فضای سیناپسی می‌شود و در نتیجه تمرکز ادامه دار نورون یا سلول هدف را در پی خواهد داشت).



تحریک سمپاتیک به این شکل سبب بروز تاکی‌کاردی، هایپرنتشن و انقباض عروق محیطی می‌شود. و گشادی مردمک

کوکایین در قلب می‌تواند سبب ایجاد اسپاسم در عروق کرونر، ایجاد لخته و آترواسکلروز، تاکی‌کاردی، ایسکمی میوکارد (بعثت تنگ کردن عروق کرونر، ایجاد ترومبوز (از طریق تسهیل تجمع پلاکتی) و افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک (که تبعاتی هم‌پون؛ افزایش تقاضای اکسیژن را در پی دارد)) و همچنین ایجاد آریتمی‌های کشنده (از طریق افزایش فعالیت سمپاتیک و اختلال در انتقال طبیعی یون‌ها) شود.

سکته، انفارکتوس مغزی، تب شدید، تشنج و پارگی و تخریب عضله مخطط (Rhabdomyolysis)، از عوارض سوء مصرف کوکایین هستند. (اسلاید: رابدومیولیز به واسطه‌ی آزادسازی فراورده‌های حاصل از تفزیه‌ای نظیر مایوگلوبین می‌تواند به نارسایی کلیوی منجر شود).

به طور کلی روی پریفریال نرو، باعث سکته قلبی و مغزی و فشار خون و آریتمی و... می‌شود.

کسانی که مسمویت حاد با کوکایین دارند، گشاد شدن مردمک، تاکی‌کاردی و آریتمی‌های کشنده و سکته قلبی و مغزی و افزایش فشار خون و خونریزی مغزی و افزایش درجه حرارت بدن و تشنج مشهود است. به دلیل همین تشنج ممکن است عضلات دچار لیز شود و با وارد شدن پیکمان میوگلوبین به توبول‌های کلیوی، ایجاد نارسایی کلیه می‌کند.

کوکایین در زنان باردار باعث کاهش خون‌رسانی به جفت، هایپوکسی جنین و سقط خود به خودی می‌شود. این ماده هم‌چنین تراژون (Teratogen*) جنین انسان و موش به حساب می‌آید.

*تراژون (بر گرفته از ریشه یونانی terato- به معنی هیولا)، عاملیست که باعث ایجاد نقص و ناهنجاری در جنین می‌شود.

مصرف مزمن کوکایین ممکن است باعث:

۱. سوراخ شدن بینی؛ در افرادی که کوکایین را از طریق بینی استنشاق می‌کنند
 ۲. کاهش ظرفیت تنفسی؛ در افرادی که دود کوکایین را استعمال می‌کنند
 ۳. ایجاد کاردیومیوپاتی اتساعی
 ۴. اثرات تراژونیک روی جنین = اثر سرطان‌زا روی نسل‌های بعد
- از اپیوئید ها میتوان هروئین و تریاک و مورفین و متادون را نام برد که از گیاه خشخاش گرفته می‌شود.

یک اپیوئید اعتیادآور است که از گیاه خشخاش به دست می‌آید و بسیار به مورفین شباهت دارد. مصرف بیش از حد (Overdose) هروئین می‌تواند باعث مرگ ناگهانی شود. مکانیسم مرگ شامل؛ تضعیف شدید تنفسی، آریتمی، ایست قلبی ارست تنفسی در افراد تزریقی، ناخالصی‌های موجود در هروئین، باعث ایجاد گرانولوم (Granuloma) در ریه می‌شود.

دست مصرف‌کنندگان این ماده مخدر متورم و عروقشان سفت و توپر می‌شود (به دلیل تزریقات مکرر). افراد معتاد به این ماده، مستعد اندوکاردیت و عفونت دریچه‌های قلب، بخصوص دریچه‌ی سه‌لته هستند. این عفونت در اغلب موارد توسط استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می‌شود اما قارچ‌ها و بسیاری از میکروارگانیسم‌های دیگر نیز می‌توانند در ایجاد آن دخالت داشته باشند. **هیپاتیت و بروسی** شایع‌ترین عفونت در بین افراد معتاد است و در اثر استفاده اشتراکی از سوزن‌های آلوده منتقل می‌شود. استفاده اشتراکی از سوزن‌های آلوده هم‌چنین از عوامل مهم انتقال و شیوع HIV در بین افراد تزریق‌کننده این عامل مخدر است.

در دراز مدت ممکن است آمبولی‌های سپتیک و عفونی به دلیل زخم‌ها و عفونت‌های روی پوست ایجاد شود و همچنین آیسره در ریه ایجاد شود. و یا وجود ناخالصی‌هایی مانند "تالک" که در گذشته در دستکش‌های جراحی کاربرد داشت موجب ایجاد گرانولوم در ریه شود.



۱۵. Atrial Septal Defect

۱۶. Maxillary Hypoplasia

۳. تمامی موارد زیر در ارتباط با خون محیطی به عنوان یافته‌های

مثبت برای تشخیص مسمومیت با سرب محسوب می‌شود، بجز:

۱. Elevated RBC protoporphyrine

۲. Basophilic stippling of erythrocytes

۳. Hemolytic anemia

۴. Defect in globin synthesis in RBCs

۴. یافته‌های Basophilic Stippling در گلبول قرمز، مشخصه‌ی

کدام عارضه است؟ (پزشکی شهریور ۹۳ و مشابه پزشکی اسفند

۹۳ و پزشکی اسفند ۹۴)

۱. مسمومیت با سرب

۲. الکلیسم مزمن

۳. اعتیاد به کوکائین

۴. کمبود ویتامین A

۵. سومصرف کدامیک از مواد زیر موجب تحریک سایکوموتور می-

گردد؟ (پزشکی اسفند ۹۵)

۱. متادون

۲. کوکائین

۳. باریتورات

۴. اکسی کدون

۶. در بیماران الکلی، کدام یک از مواد مشتق شده از الکل در

بدن انسان، باعث ایجاد صدمه به کبد و مغز می‌شود؟ (پزشکی

اسفند ۸۹)

۱. NADH

۲. Acetic acid

۳. Acetaldehyde

۴. NADPH

Q1:3 Q2:1 Q3:4 Q4:1 Q5:2 Q6:3

مصرف هروئین در کلیه دو مشکل رایج ایجاد می‌کند: آمیلوئیدوز و گلوومرولواسکلروز. هر دوی این مشکلات باعث پروتئینوری شدید و ایجاد سندروم نفروتیک می‌شوند.

ماری‌جوانا (marijuana)

pot، گرس، علف، گل یا حشیش، ماده‌ای psychoactive است که از گیاه شاه‌دانه (Cannabis Sativa) بدست می‌آید. ماده‌ی روان‌گردان اصلی ماری‌جوانا، ^۱THC نام دارد و با دود کردن ماری‌جوانا ۵ الی ۱۰ درصد آن جذب می‌شود.

ماری‌جوانا، استفاده‌هایی هم در پزشکی دارد. (رابینز: کاهش فشار داخلی چشم در بیماران دچار گلوکوم و مقابله با حالت تهوع مقاوم به درمان ثانویه در افراد تحت شیمی‌درمانی). مصرف آن ادراک حسی و هماهنگی حرکتی را موقتا مختل می‌کند و در صورت استفاده مداوم می‌تواند سبب بروز اختلالات شناختی در فرد شود. مصرف این ماده هم‌چنین می‌تواند سبب بروز اختلالات سایکوموتور (اختلال در تشخیص فاصله، مکان، زمان و سرعت) شود. در حنجره موجب لارنژیت و حالتی شبیه آسم می‌شود و در مصرف‌های طولانی مدت، ریسک ابتلا به سرطان ریه را بالا می‌برد. فشار خون و ضربان قلب را افزایش می‌دهد و می‌تواند درد قفسه سینه (Angina pectoris) را موجب شود. مصرف این ماده توسط مادر باردار می‌تواند به تولد جنین بدشکل، کوچک و کم‌وزن منتهی شود.

۱. مصرف کدامیک از موادمخدر ممکن است منجر به ایجاد

آمیلوئیدوز شود؟

۱. کوکائین

۲. کراک

۳. هروئین

۴. ماری‌جوانا

۲. در نوزادی که از مادر سیگاری متولد شده است، احتمال یافتن

کدامیک از ضایعات بیش‌تر است؟

۱. Low Birth Weight

۲. Microcephaly

^۱ Tetrahydrocannabinol

Table 8-5. SOME COMMON NONTHERAPEUTIC TOXIC AGENTS AND THE MAJOR ASSOCIATED PATHOLOGIC EFFECTS
جدول مهم

Agent	Pathologic Effects
Carbon monoxide	Binds with hemoglobin with high affinity, causing systemic hypoxia
Cleaning compounds	
Bleach (sodium hypochlorite)	Local irritant, unlikely to scar
Caustic (acid or basic) agents	Local erosions with scarring
Chloroform, carbon tetrachloride	CNS depression, liver necrosis
Cyanide	Blocking of cytochrome oxidase activity, resulting in rapid death owing to severe hypoxia
Ethylene glycol (antifreeze)	CNS depression, metabolic acidosis, acute tubular necrosis
Insecticides	
Chlorinated hydrocarbon (e.g., DDT)	CNS stimulant, accumulates in fat stores for long periods. ? carcinogenic
Organophosphates	Acetylcholinesterase inhibition (muscle weakness, cardiac arrhythmias, respiratory depression)
Isopropanol (rubbing alcohol)	Similar to those of ethanol (gastritis, CNS depression)
Mercurials	
High-dose mercury vapors	Pneumonitis
Low-dose exposure	Intention tremors, memory loss, gingivitis, skin rashes, nephrotic syndrome
Methanol (Sterno, antifreeze)	CNS depression, acidosis, blindness
Mushrooms	
<i>Amanita muscaria</i>	Parasympathomimetic symptoms, including bradycardia, hypotension
<i>Amanita phalloides</i>	Gastrointestinal symptoms with shock, convulsions, coma
Petroleum distillates (kerosene, benzene, gasoline)	Respiratory depression, gastrointestinal inflammation, severe pneumonitis
Polychlorinated biphenyls (PCBs)	Insidious development of chloracne, visual loss, impotence

صفحه ۱۰ : پس از 4 مورد گفته شده، استاد به جدول 8_5 table اشاره کردند و گفتند بسیار مهمه ولی تو جزوه نبود!

Table 8-6. CLASSIFICATION OF DRUGS OF ABUSE

Class	Examples
Sedatives and hypnotics	Alcohol, barbiturates, benzodiazepines
CNS sympathomimetics or stimulants	Cocaine, amphetamines, methylphenidate (Ritalin), weight loss products
Opioids	Heroin, morphine, methadone, and almost all prescription analgesics
Cannabinols	Marijuana, hashish
Hallucinogens or psychedelics	Lysergic acid diethylamide (LSD), mescaline, psilocybin, phencyclidine (PCP)
Inhalants	Aerosol sprays, glues, toluene, gasoline, paint thinner, amyl nitrite, nitrous oxide
Nonprescription drugs	Ingredients: Atropine, scopolamine, weak stimulants, antihistamines, weak analgesics

صفحه ۱۱ : در ابتدای توضیحات الککل جدول 8_6 table توضیح داده شد که در جزوه نبود.



پاتولوژی عمومی



جلسه نوزدهم : آزارهای محیطی و آویتامینوز ۲

دکتر مظفری

نویسنده و تطبیق دهنده: معصومه دانشور – مهسا علایی

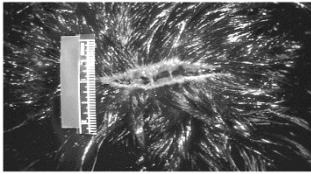
تایپ: محمدحسین سنماری

ویراست: ابراهیم خالقی – سیاوش مهدی قلیزاده



Intact

(رابینز: عروق پل زنده) سالم و پیوسته اند؛ مثلاً وقتی که یک



بطری شکسته بر سر کسی

کوبیده شود (رابینز: ☺)

بریدگی، یک از هم گسیختگی

یا کشش پاره کننده بافت در اثر جسم غیر نوک تیز است.

پارگی بر اثر برش و آسیب نسوج و پوست

Incised wound: زخمی منظم با لبه های هموار مثل برش

جراحی است و عروق عمقی زخم (bridging vessels) از هم

= عروق دو طرف ضایعه

جدا شده اند و در دو طرف زخم دیده می شوند. (ویژگی های آن

برعکس laceration است). در اثر وسیله تیز (sharp

instrument) ایجاد می شود.

زخم های سوراخ شدگی (puncture wound): به وسیله جسم
برنده نوک تیز

۱. اگر در اثر فرو کردن اجسام باریک و طویل در بافت (مثلاً

زخم چاقو) آسیبی ایجاد شود به آن penetrate wound

(نافذ) می گویند. بافت سوراخ شود

۲. اگر از طرف دیگر بافت خارج شود و زخم، خارج شدگی هم

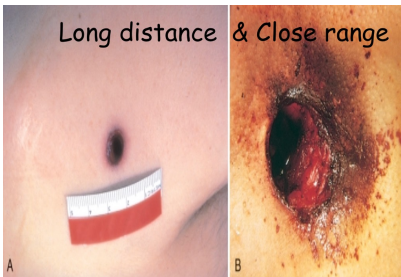
ایجاد کند مثل زخم اسلحه به آن زخم سوراخ کننده

(perforating wound) می گویند. سوراخ شدگی + خروج

(عبور از بافت و ایجاد زخم خروجی)

اگر گلوله ای از فاصله ی دور شلیک شود، اطراف محل گلوله تمیز

است، اما اگر از فاصله ی کمتر از ۱،۵ م شلیک شود به خاطر گاز



باروتی که از گلوله

خارج می شود اطراف

زخم دچار سوختگی

می شود. گلوله ی

اسلحه های جنگی به

خاطر اینکه درون لوله آن خان هست، حالت ماریچی پیدا می کند

و در بدن هم چرخش دارد و وقتی از طرف دیگر خارج می شود

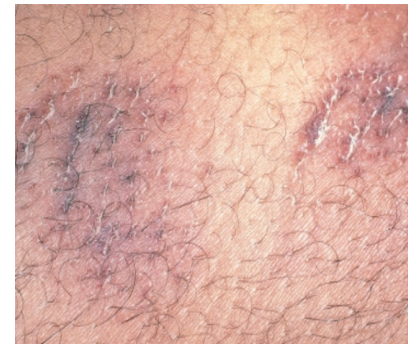
تخریب بافتی زیادی ایجاد می کند.

آسیب های Thermal (حرارتی):

۱. thermal burns سوختگی ها

۲. hyperthermia

۳. hypothermia



→ Abrasion

آسیب های ناشی از عوامل فیزیکی :

۱- ترومای مکانیکی

۲- آسیب Thermal (عوامل حرارتی)

(استاد فقط به دو مورد اول اشاره کردند.)

۳- آسیب الکتریکی

۴- آسیب ناشی از پرتو یونیزان

الگوهای آسیب ترومای مکانیکی :

۱. Abrasion (ساییدگی) ۲. contusion (کوفتگی) کبودی

۳. laceration (بریدگی) ۴. incised wound (زخم برشی) با تیغ جراحی

← استاد گفت: له شدگی

۵. puncture wound (Gunshot wounds) = زخم های

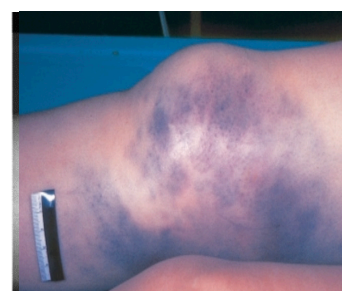
نافذ مثل زخم گلوله

Abrasion: ساییدگی و خراشیدگی در لایه های سطحی اپی

درم است که ممکن است همراه با خون ریزی در زیر پوست هم

باشد. (عکسش اون بالاس)

به صورت مختصر



Contusion (Bruise)

← کبودی بر اثر ضربه ی

غیر نافذ برای مثال ترومای

ناشی از جسم غیر نوک تیز

(blunt object) به

وجود می آید و RBC

در لایه ی نسوج عمقی و عضلات

Extravasation و خون ریزی زیر جلدی رخ می دهد مثلاً

خروج RBC و هماتوم

وقتی چرخ های ماشین از روی پای فردی رد می شود. کبودی به

مرور زمان جذب می شود و discoloration رخ می دهد.

پوست سالم است.

Laceration: بر خلاف incision، لبه های زخم نامنظم و

ناهموار (jagged & irregular) است و عروق عمقی ضایعه

=bridging vessels



سالیانه در آمریکا باعث ۵۰۰۰ مورد مرگ میشود

Thermal burns (سوختگی حرارتی): اغلب در جاهایی که از نظر اقتصادی و فرهنگی پایین هستند رخ می دهد و اکثر قربانی ها، کودکان هستند. شدت بالینی سوختگی ها به عوامل زیر بستگی دارد:

۱. عمق سوختگی^۱
۲. درصد سوختگی^۲
۳. وجود آسیب های استنشاقی^۳
۴. درمان زودرس و موثر^۴

فاکتور های بالا در پروگنوز و درمان سوختگی موثر هستند. اگر سوختگی قسمتی از ضخامت پوست را شامل بشود سوختگی با ضخامت ناکامل (درجه I و II) است. سوختگی درجه I فقط یک **Partial-thickness** (ضمانت سالم اند.) ← صورتی رنگ، درناک، **mottled** قرمزی است (رایبند: تنها درگیری اپیتلیال). در سوختگی درجه II تاول ایجاد می شود (درگیری اپیدرم و درم سطحی). در سوختگی درجه III و IV تمام ضخامت پوست دچار سوختگی می شود (سوختگی با ضخامت کامل) و ضمانت پوستی و اعصاب از اپیدرم+درم+ضمانت آن (مثل عصب که باعث احساس درد میشود.) بین می روند و فرد ممکن است دردی هم احساس نکند. رنگ آن مثل زغال سیاه یا کاملاً سفید و بدون حس و خشک است.

↓ برای نشان دادن سطح سوختگی = Charred

درصد سوختگی: تمام سطوح بدن را با قانون ۹٪ درصد بندی می کنند؛ مثلاً سر و گردن با هم ۹٪ (بیشترین) است و ژنیتال ۱٪ و هر قسمت از اندامها (کمترین) که در مجموع، کل بدن میشه ۱۰۰٪.

اگر سوختگی بیشتر از :

❖ ۵۰٪ باشد، کشنده است (potentially fetal) بیشتر از

❖ ۲۰٪ باشد، شوک هایپوولمیک و ادم جنرالیزه شامل ادم ریوی ایجاد می کند. بیشتر از

← باعث وخامت سوختگی ها میشود

آسیب های استنشاقی: یعنی اگر آتش سوزی رخ دهد و تمام ابزار اتاق بسوزد مثل کاغذ و پلاستیک و شما در اتاق گیر افتاده باشید، این ها را استنشاق می کنید که می تواند سبب آلوئولیت و گاز های حرارت دار که میتوانند مجاری را از بین ببرند از بین رفتن کیسه های هوایی شود. برحسب اینکه این مواد محلول در آب یا محلول در چربی باشند، فرق می کند:

water soluble: در راه هوایی فوقانی (upper airway) ایجاد اسید یا آلكالین (باز) کرده و به تورم و انسداد کامل یا ناکامل منجر می شود (مثل: کلرین، سولفوراکسید، آمونیاک)

Lipid soluble: در راه های هوایی عمقی تر (deeper airway) پنومونیت ایجاد می کند (مثل: اکسید نیترو، محصولات پلاستیک سوخته) خطرناک ترند (نفوذ بیشتری در آلوئول ها دارند)

عامل اصلی مرگ و میر در سوختگی ها نارسایی دستگاه های ارگانی است که در اثر سپسیس (عفونت) به وجود می آید. در نتیجه سوختگی، عفونت در بدن منتشر می شود که شایع ترین آن **S.aeroginasa** است. سایر عوامل عفونی مثل **S.aureos** سودوموناس استاف اورئوس و کاندیدا نیز می توانند دخیل باشند. علاوه بر این عملکرد سیستم ایمنی هومورال و سلولی دچار اختلال می شود و مواد آزاد شده از میکروب ها (Toxin) سبب نارسایی عضوی^۵ می شوند. مثل اندوتوکسین Multi-organ failure کالپس سیستم قلبی و عروقی و افت فشار خون) و ARDS^۶ (سندرم زجر تنفسی حاد) که این می تواند فرد را به سمت DIC (انعقاد داخل عروقی منتشر) و مرگ ببرد.

رایبند: وقتی بیش از ۴۰٪ از سطح بدن سوخته باشد، میزان متابولیسم در حالت استراحت می تواند به دو برابر مقدار طبیعی برسد. هایپرمتابولیک (معمولاً در بیمارانی که دچار سوختگی میشوند رخ میدهد)

Hyperthermia: زمانی که تماس طولانی مدت با دماهای بالای محیط وجود دارد که می تواند باعث:

Heat cramps ← در اثر از دست دادن الکترولیت ها از طریق تعریق مثل ورزش ایجاد می شود. دمای داخلی بدن نرمال (اختلال الکترولیتی) (normal core body temperature) است.

گرفتگی عضلات در کسانی که ورزش میکنند.

Heat exhaustion ← فرسودگی و خستگی به وسیله گرما ممکن است خود به خود بهبود یابد. شروع علائم ناگهانی است. تحلیل رفتن آب و ناتوانی سیستم قلبی-عروقی در جبران

۴ Effective therapy
۵ Endo-organ failure
۶ Acute respiratory distress syndrome

۱ depth
۲ percentage
۳ inhalation injury



arrest و اسپاسم کزاز عضلات دیواره قفسه‌ی سینه ایجاد می‌کند و می‌تواند سبب کشته شدن فرد شوند.

اگر ولتاژ بالا باشد ← سوختگی شدید و فلج مراکز بصل النخاعی و arrest تنفسی که با این‌ها خیلی کاری نداریم!

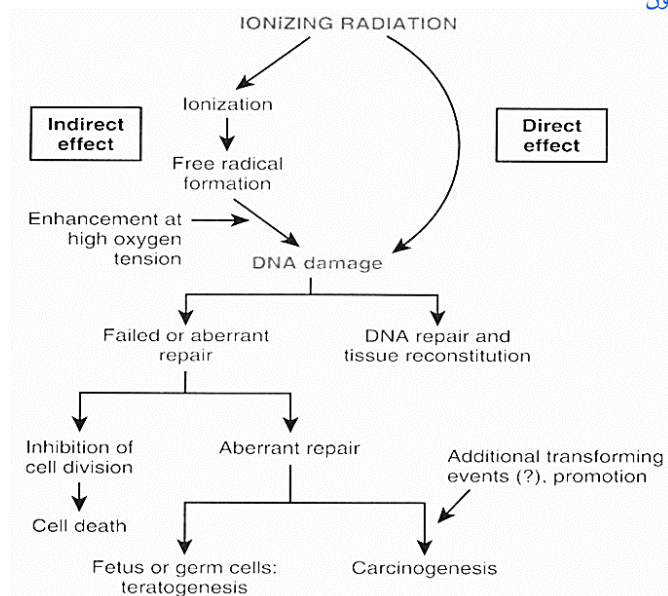
Electromagnetic fields (EMFs): ارتباط افزایش ریسک سرطان و EMF ها اثبات نشده است ولی مقادیر زیاد آن می‌تواند سوختگی ایجاد کند. EMFs در عملکرد pacemaker ها به همین دلیل به این افراد توصیه می‌شود از کامپیوتر و گوشی موبایل استفاده نکنند.

Injury by ionizing radiation: (جهت مطالعه بیشتر به رابینز مراجعه کنید).

اشعه‌های یونیزان از صدمات مکانیکی هستند که می‌توانند به شکل موج (گاما و اشعه X) و یا ذره (پروتون، آلفا و بتا) باشند. هدف اصلی آسیب سلول در مواجهه با اشعه، DNA است. طی دو حالت ممکن است سلول آسیب ببیند:

۱. **Direct injury** ← مستقیماً سبب آسیب DNA می‌شود.
۲. **Indirect injury** ← تشکیل رادیکال آزاد در اثر پرتو یونیزان باعث آسیب رسیدن به DNA می‌شود.

نه تنها DNA آسیب می‌بیند، بلکه، ارگانل‌ها، غشاء سلولی، pro، لیپیدهای غشا ها و آنزیم‌ها نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند. (غیر مستقیم درگیر می‌شوند) اما هدف اصلی DNA است.



هیپوولمی ثانویه منجر به بی حالی و collapse می‌شود (رابینز: شایع‌ترین سندرم هیپوترمی). بروز به صورت ناگهانی

Heat stroke (گرم‌زدگی) ← نه تنها دمای بدن بر اثر گرما بالا می‌رود، بلکه به واسطه‌ی رطوبت محیط که مانع تعریق و خنک شدن بدن می‌شود و core body temperature بالا می‌رود. این حالت از دیگر حالات خطرناک‌تر است. (رابینز: گرم‌زدگی با دمای بالا و رطوبت زیاد مرتبط است.)

مکانیسم اساسی، Vasodilation همراه با افزایش نفوذ پذیری عروق است که باعث کاهش حجم خون در گردش می‌شود. نکروز ماهیچه‌ها و میوکارد، آریتمی و DIC مشاهده می‌شود. ← مرگ فرد

رابینز: هیپوترمی بدخیم به علت جهش در ژن های مثل RYR1 ایجاد می‌شود.

Hypothermia: سرمای ناگهانی (در دمای ۹۰ درجه فارنهایت) می‌تواند موجب کاهش هوشیاری، برادی کاردی، فیبریلاسیون دهلیزی (AF) و مرگ شود.

اثرات مستقیم: در داخل سلول‌های بدن کریستال یخ تشکیل می‌شود، آب داخل سلول‌ها یخ می‌زند.

اثرات غیر مستقیم دو حالت ایجاد می‌کند:

۱. **حاد و ناگهانی** اگر یک دفعه‌ای و مداوم فرد دچار سرما شود، انقباض عروقی باعث صدمه ایسکمیک و آسیب به اعصاب محیطی می‌شود و اکزوداسیون

که می‌تواند باعث گانگرن انگشتان دست و پا شود. (سیاه شدگی بافت) باعث نکروز همراه با همورژی می‌شود. **sudden onset** ← گانگرن (Gangrene)

۲. **مزمن** سرما در دراز مدت و به آهستگی می‌تواند باعث انقباض عروق و افزایش نفوذ پذیری شود که موجب ایجاد ادم می‌شود. این حالت می‌تواند سبب ایجاد پای خندقی شود. رطوبت (!) باعث تأثیر روی اندام‌ها می‌شود. **slow onset** ← trench foot (پای سنگر) مثل سربازی که مدت طولانی در سیبری بوده است که اول با ادم، و سپس با آتروفی و فیبروز در اندام‌ها ادامه می‌یابد.

برق‌زدگی: Electrical Injury: سوختگی (به آمپراژ و مسیر جریان در بدن بستگی دارد)، فیبریلاسیون بطنی VF، cardiorespiratory



Sublethal high dose (کمتر از دوز کشنده) : سال ها بعد دچار لوسمی و سرطان های مختلف

قربانیان انفجار های اتمی (هیروسیمما و چرنوبیل)
رادیولوژیست ها (تحت تاثیر مداوم یا اشعه با دوز کم)

رادیکال های آزاد ایجاد آسیب غیرمستقیم می کنند که در تراوتونز

سلولی و خاصیت تومورزایی یا نکروز سلولی نقش دارند. اگر ترمیم

صورت گیرد، بافت دوباره بازسازی می شود؛ اما در غیر این صورت

یا مرگ سلولی را داریم یا ترمیم نابه جا که در نسل های آن فرد

می تواند سبب تراوتونسیته شود یا در همان نسل منجر به سرطان

شود؛ مثلا کسانی که در انفجارهای اتمی جان سالم به در بردند

اشعه sublethal (کمتر از دوز کشنده)

یا نسل های بعدشان عجیب و غریب درآمدند یا خودشان دچار

سرطان ریه و... شدند. Prolonged low-dose exposure (منزل اطراف نیروگاه هسته ای)

سرطان ریه به دلیل ذرات رادون

واحدهای سنجش اشعه: (روبتگن = واحدی از اشعه X یا گاما که حجم مشخصی از هوا را

یونیزه میکند و در حقیقت میزان exposure یا تماس فرد با اشعه

را اندازه میگیرد.)

$$1 \text{ Rad} = 1 \text{ cGry (Centi Gray)}$$

$$LET^A = 1 \frac{\text{Electron volt}}{\mu\text{m}} \text{ (Energy Loss)}$$

ضخامت بافتی که اشعه به آن نفوذ کرده

نکته: $\alpha > \beta > \gamma$ (از لحاظ LET)

Rad: انرژی که به ازای هر گرم از بافت جذب می شود.

100.erg

برای درمان سرطان از رادیوتراپی استفاده می شود (مریض را

اصطلاحاً برق می گذارند). اشعه α به صورت سطحی نفوذ می کند

اما تخریب بافتی زیادی دارد (Superficial area with)

LET بیشتر است

(heavy damage). اشعه گاما نفوذ بیشتری دارد اما LET

میزان یونیزاسیون در ازای واحد طول (کمتری دارد. بنابراین

بافت های سالم را کمتر خراب می کند. پس برای درمان از اشعه

گاما استفاده می کنیم. سلول های بدن برحسب این که تقسیم

می شوند یا نه، حساسیت متفاوتی نسبت به اشعه دارند:

(Turn over سلولی)

1. Vulnerable, High Turnover: سلول های مغز

استخوان، گناد ها، سلول های فولیکول مو، لنفوئید، G^1 و ارگان های لنفاوی

(که سلول هایی با قدرت تقسیم بالاتری هستند و

حساس تر هستند و آسیب آن ها خیلی زودتر اتفاق می

افتد).

2. Slower Turnover: سلول های کبدی و اندوتلیوم. حد واسط

3. Nondividing: میوکارد، مغز (حساسیت پایین)

در کسی که اشعه ببیند اولین اتفاقی که می افتد این است که

موهایش می ریزد، سپس مخاط و دستگاه گوارش و مغز استخوان

آسیب می بینند که با جمع شدن RBC و WBC و پلاکت خود را

نشان می دهد. در رادیوتراپی دوز را تنظیم کرده و به یک field

کوچکی از بدن آهسته آهسته می تابانند. اگر دوز بالایی از اشعه به سطح کوچکی
تابیده شود، نسبت به حالتی که دوز کمی را
به سطح وسیعی بتابانیم، بهتر تحمل میشود.

مثلا اگر می خواهند 2000 Rad بتابانند، در 10 جلسه هر دفعه

200 Rad می تابانند تا بتواند تحمل کند. اگر یک دفعه ای به او

2000 Rad بدهند دیگر زنده نمی ماند. آسیب سلولی از همه جا

شروع می شود:

✓ در سطح مولکولی: برای مثال شکست DNA که

می تواند سبب آپوپتوز شود یا جهش های کروموزومی

مثل Translocation, Deletion

Aneuploidy, Polyploidy, Fragmentation

که می تواند سبب تراوتونسیته یا کارسینوژنز در فرد

شود.

✓ در سطح هسته: هسته متورم می شود؛

Shrinkage, Condensation و آپوپتوز رخ

clumping و

می دهند. اگر سلول نمیرد، ممکن است اشکال عجیب

و غریب مثل Giant cell ها یا Pleomorphism

(چندریختی) پیدا کند که شبیه سلول های بدخیم

می شود. اگر از کسانی که سرطان گردن رحم دارند و

اشعه می بینند، پاپ اسمیر بگیرند ممکن است

سلول های بزرگ و ترسناکی ببینند که به این پدیده

Radiation Effect می گویند (بزرگ شدن سلول ها

در اثر رادیاسیون).

اسلاید: دوزهای بالا سبب پیکنوز و لیز می شود که

مارکرهای واضحی برای مرگ سلولی هستند.

✓ در سطح سیتوپلاسم: Swelling (تورم

سیتوپلاسم)، تخریب میتوکندری (Mitochondrial

Distortion)، پاره شدن شبکه اندوپلاسمی (ER

degeneration) و تخریب غشای سلولی.

(پارگی)

✓ در سطح عروق:

Acute Vascular Injury: در فاز حاد تغییراتی که به واسطه ی

اشعه در عروق دیده می شود، سلول های اندوتلیال متورم می شوند،

Vacuolation

سپس دیواره رگ خراب شده و ادم ایجاد می شود. به دنبال نکروز

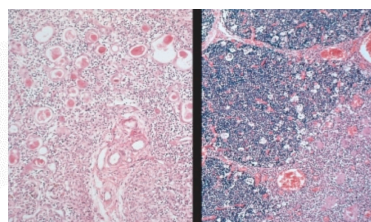
Rupture

Gastrointestinal⁹میعان¹⁰• تاثیر بر اساس بیان متفاوت ژن هایی از قبیل MYC و FOS و TNF induction و
الفا آپوپتوز در سلول های سرطانی است.Radiation Absorb Dose⁹ • فرایند ترمیم (repair) در سلول های طبیعیLinear Energy Transfer⁸ سریع تر از سلول های تومورال رخ میدهد.• رادیکال های آزاد تشکیل شده به مرکز تومورها (که عروق کمتری دارند) ممکن است کمتر وارد
شود و درمان کمتر موثر باشد.



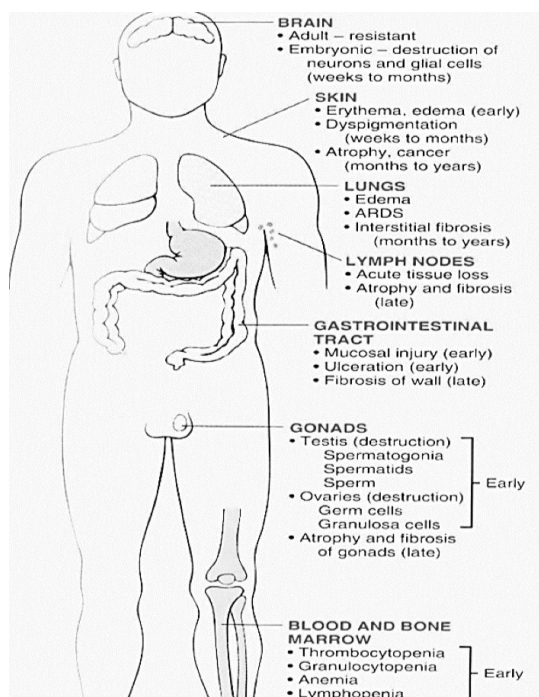
Chronic Radiation Dermatitis: پوست (اپی درم) آتروفی و درم دچار فیبروز می شود و Subcutaneous Telangiectasia^{۱۱} (عروق گشاد) دیده می شود؛ بنابراین در عروق عمقی و زیر جلدی پوست آتروفی و چروکیده و اپی درم خیلی نازک و درم زیرش کلاژنیزه و ضخیم می شود.

در ارگان های لنفوئیدی مثل تیموس نیز بافت لنفاوی آتروفی شده و فقط یک داربستی از بافت لنفوئیدی باقی می ماند.



تیموس قبل و بعد تابش اشعه:

Lymphopenia & shrinkage of organ & hypocellular
لنفوسیت ها کاهش میابد



در مغز استخوان و دستگاه گوارش نیز تأثیر زیادی دارد. Brain هم تأثیر پذیرفته ولی مقاومت بیشتری نسبت به سایر ارگان ها دارد.

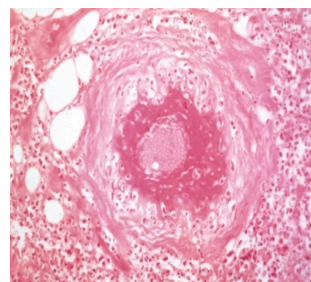
تغییرات مغز استخوان سریع دیده می شوند:

ابتدا سلول های PMN که در جدار رگ چسبیده اند به داخل خون ریخته شده و ما یک لکوسیتوز نوتروفیلی خواهیم داشت. افزایش سلول های گرانولوسیتی به صورت یک واکنش حاد سپس کم کم شروع به افت کرده تا طی ۲ هفته به صفر برسد.

^{۱۱} Telangiectasia is a condition in which widened venules (tiny blood vessels) cause threadlike red lines or patterns on the skin

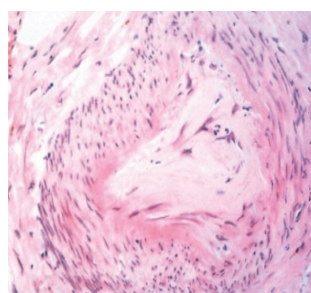
فیبرینوئید و ترومبوز ایجاد شده، لومن رگ بسته و تبدیل به یک طناب توپر لیفی یا فیبروز می شود و Scar ایجاد می شود.

ترومبوز حاد و نکروز دیواره عروقی



Acute phase

- ✓ نکروز فیبرینوئید
- ✓ ادم
- ✓ تشکیل ترومبوز در لومن رگ



Chronic phase

- ✓ فیبروز subintimal
- ✓ بسته شدن لومن رگ
- ✓ تشکیل بافت اسکار

Chronic Vascular Injury: در اثر تغییرات فاز مزمن که در

طولانی مدت ایجاد می شود، لومن رگ از بین رفته و کاملاً مسدود می شود و در دیواره فیبروز ایجاد می شود (Subintimal Occlusion)

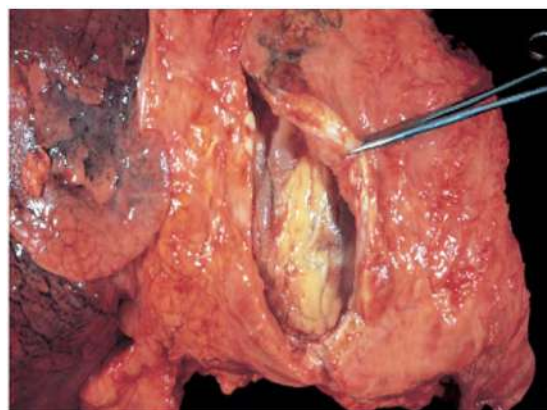
(Fibrosis). در دراز مدت: proliferation اندوتلیال و افزایش ضخامت لایه ی media. در نهایت تنها چیز باقی مانده از رگ: فیبروز و اسکار

Mediastinal Fibrosis: اگر فرد به خاطر بیماری مدیاستن

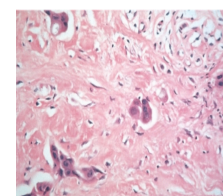
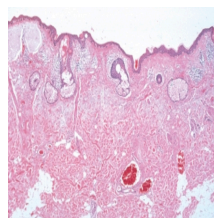
(لنفوم، هوچکین و...) رادیوتراپی شود، تأثیری که در دراز مدت بر ارگان ها مثل قلب می گذارد: مدیاستن دچار فیبروز می شود، سرطان ریه

پری کارد ضخیم می شود (به خاطر همان فیبروز می باشد).

به این حالت radiation pericarditis میگویند. و تشکیل scar tissue



نکته: ممکن است pleomorphic یا giant cell ها از تغییرات به وجود آمده در اثر اشعه) با بقایای سلول های تومورال بعد از درمان (به شکل چند هسته یا multinucleation) و تغییرات ناشی از اشعه اشتباه تشخیص داده شود.





نکته : دو اسلاید بالا مهم بوده و استاد تاکید کردند که در امتحان از آن سوال مطرح خواهد شد.

رژیم غذایی معمولاً تشکیل میشود از موادی که برای ما کالری ، انرژی و مواد لازم بدن را تهیه میکنند که شامل کربوهیدرات، چربی ، ویتامین ها ، اسید های چرب ، پروتئین ها و مواد معدنی میباشد.

سوء تغذیه (malnutrition)

فرد مواد مغذی مورد نیاز بدنش را نمی خورد (سوء تغذیه اولیه)

گاهی می خورد ولی دفع شده و جذب نمی شود و گاهی مانند زنان حامله بدنش بیشتر نیاز دارد (سوء تغذیه ثانویه)

علل سوء تغذیه

۱. الکل : فقط کالری داشته و مواد مغذی مثل ویتامین ها و مواد معدنی ندارد و فرد دچار کمبود ویتامین گروه B می شود.

۲. بیماری

۳. فقر

۴. محدودیت خودخواسته (self-imposed)

starvation : که فرد خودش غذا نمی خورد مثل

anorexia nervosa (بی اشتها بی عصبی)

۵. ناآگاهی، مصرف دارو ها ، اختلالات ژنتیکی و TPN (Total parenteral nutrition)

PEM (protein energy malnutrition)

۲۵ درصد کودکان در کشورهای جهان سوم را درگیر کرده.

در این نوع سوء تغذیه ناکافی بودن پروتئین و انرژی دیده می شود.

• دو گروه بیماری PEM در کودکان داریم:

ماراسموس و کواشیورکور

اگر وزن کودک به زیر ۶۰٪ وزن طبیعی برای جنس، قد و سن برسد، این کودک را دچار ماراسموس در نظر می گیریم. ماراسموسی ها دست و پای لاغر و کله بزرگ و اختلال عملکرد T Cell داشته و پروتئین های احشایی مثل آلبومین نرمال بوده ولی پروتئین های سوماتیک آن ها، مانند پروتئین های عضلات و دست و پا کم است.

کواشیورکور زمانی رخ می دهد که محرومیت از پروتئین نسبتاً بسیار بیشتر از کاهش کالری کل باشد. کواشیورکوری ها آلبومین کم و دست و پای تپل و ادم دار داشته و از ماراسموس شدیدتر بوده و مستعد عفونت می باشند. (گاهی هم ماراسموس و کواشیورکور با هم ایجاد می شوند).

وزن آنها ۶۰ تا ۸۰ درصد وزن طبیعی میباشد این کاهش وزن به دلیل ادم و کمبود آلبومین- چربی و عضلات آنها طبیعی است- علاوه بر اینکه در کودکانی PEM دیده میشود، در کودکانی که فقط با کربوهیدرات تغذیه میشوند نیز مشاهده میشود.

(رأبیز: اگر بیمار زنده بماند، طبیعی شدن شمارش گرانولوسیتی ممکن است ۲ تا ۳ ماه زمان ببرد).

پلاکت ها نیز به همین صورت ولی با مقداری تاخیر تاثیر می پذیرند.

پیش سازهای RBC ها شروع به از بین رفتن کرده و فرد پس از ۲ تا ۳ هفته به آنمی مبتلا می شود. ولی RBC های بالغ که هسته ندارند، مقاوت می کنند. فرد به pancytopenia (افت پلاکت، RBC و WBC) مبتلا می گردد. به همین دلیل به افرادی که پیوند قلب می شوند، خونی که اشعه خورده است تزریق می کنند.

* توجه شود که دادن میزان زیادی از اشعه به صورت ناگهانی به کل بدن می تواند موجب مرگ شود.

total Body Irradiation از ۲۰۰ راد بیشتر، فرد را به سندرم دوز کشنده مبتلا می کند.

مقدار کمتر اشعه به صورت حاد و فوری به فرد تابانده شود (به جای روز ها و فواصل متوالی) . در این صورت کل بدن تاثیر میگیرد.

Total-Body Irradiation

- Even small doses can be devastating
- 100-300 rad: acute radiation syndrome
- Lethal range begins at 200 rads
- Death is certain at 700 rads without Rx



syndromes	Dose (rad)	Manifestations
Hematopoietic	200-500	N&V cytopenias
GI tract	500-1000	Severe sx diarrhea Hemorrhage
Cerebral	>5000	Listlessness drowsiness Convulsions Coma & death



**علل :**

- ✓ افزایش سرعت متابولیسم
- ✓ تعدادی از سایتوکاین ها : IL-6 , IL-1 , TNF
- ✚ **کاشکسی** به از دست دادن وزن، آتروفی عضلانی، خستگی، ضعف و از دست رفتن میزان قابل توجه اشتها در افرادی گفته می شود که به طور فعال در تلاش برای از دست دادن وزن نیستند.

Self-induced starvation**1. anorexia nervosa :**

بی اشتهاپی عصبی بیشتر خانم های جوان را درگیر می کند و فرد یک تصویر غلط از اندام خود داشته و فکر می کند خیلی چاق است. این افراد اختلالات پریودی پیدا کرده (آمنوره)، موهای نازک و کم رنگ در بدنشان افزایش میابد (lanugo hair)، پوستشان فلس مانند و زرد می شود، استروژن، گنادوتروپین، LH، FSH و هورمون های تیروئیدی پایین دارند، حتی شاید دچار هیپوکالمی بشوند و آریتمی پیدا کرده و ناگهان بمیرند.

کاهش تراکم استخوان- پوست خشک- کاهش البومین- آنمی و lymphopenia-

2. Bulimia nervosa :

بیماری دیگری از این نوع است که فرد غذا می خورد ولی به گلوئی خود انگشت می زند تا استفراغ کرده و مانکن بماند. مشکلاتی از قبیل پارگی مری، آسپیراسیون مواد به ریه ، پارگی معده و در نهایت مرگ در این افراد دیده می شود.

Vitamins

۱۳ تا ویتامین لازم برای بدن داریم که ۴ تا محلول در چربی (A,D,E,K) و بقیه محلول در آب هستند (ویتامین های گروه B و ویتامین C).

بعضی ویتامین ها در بدن ساخته می شوند :

- ✚ ویتامین D که علاوه بر استخوان سازی در قلب نیز نقش دارد. این ویتامین از نورآفتاب، از پیش ساز استروئیدی که در زیر پوست است ساخته می شود.
- ✚ ویتامین K و بیوتین (B7) توسط باکتری های فلور نرمال روده ساخته می شود.

کودکان دچار کواشیورکور، ضایعات پوستی مشخص کننده ای به صورت نواحی متناوبی از هیپوپیگمانتاسیون، مناطق پوسته ریزی و هیپوپیگمانتاسیون دارند که نمای رنگ پوسته پوسته (Flaky paint) را ایجاد می کند. تغییرات مو شامل از دست رفتن کلی رنگ یا بروز نوارهای متناوب از موی کم رنگ و تیره تر، بافت نازک و صاف و از دست رفتن اتصال محکم به پوست سر است. وجود کبد چرب بزرگ (در اثر کاهش ساخت پروتئین های حامل لیپوپروتئین ها) و ایجاد بی توجهی (Apathy، بی قراری و از دست رفتن اشتها نیز مختص کواشیورکور می باشد).

مورفولوژی :

- **کبد :** مختص کواشیورکور؛ ابتلا به کبد چرب زیاد اما سیروز به ندرت ایجاد می شود.
- **روده باریک:** در کواشیورکور و به ندرت در ماراسموس؛ روده آتروفی شده و پرزهای روده ای مثل بیماری سلیاک از بین می رود اسهال چرب گرفته، سوء جذب دارند. می توان درمان و اصلاح کرد و پرزها دوباره رشد کنند.
- **مغز استخوان:** هم در کواشیورکور و هم در ماراسموس؛ کم کار شده و در نتیجه آنمی دارند که می تواند هایپوکروم میکروسیتیک شبیه آنمی فقر آهن یا به صورت آنمی میکس باشد.
- **مغز:** مغز آتروفی داشته چون رشد و نمو مغز به مواد غذایی بستگی دارد، میلین سازی کم شده و قسمت های سفید مغزشان کم می شود.
- **ارگان های لنفاوی (مثل تیموس):** در کواشیورکور واضح تر؛ که ایمنی بدن را برعهده دارند دچار آتروفی و عفونت می شوند.
- ✓ توجه شود که در بیماری های سوتغذیه ، تنها کمبود پروتئین را نمی بینم و در کنار کمبود pro ، کمبود ویتامین ها و مینرال ها را شاهد هستیم.

PEM ثانویه (در افراد بالغ): این نوع سوتغذیه به خاطر کمبود مواد غذایی نبوده و به دلایل مختلف متابولیسم مواد غذایی به مشکل بر می خورد. شکل شدید PEM ثانویه، به نام کاشکسی با سرطان پیشرفته دیده می شود.

❖ گاهی در مثانه یا کلیه، باعث ایجاد سنگ می‌شود.
(Unrinary stones)

❖ درماتوز فولیکولی یا پاپولی (Follicular dermatosis)
در اثر بسته شدن مجاری غدد ضمیمه‌ی پوست

توضیحات تکمیلی از رابینز؛ کمبود ویتامین A: علاوه بر اپی‌تلیوم چشمی، اپی‌تلیوم پوشاننده‌ی مجاری هوایی فوقانی و مجرای ادراری نیز توسط سلول‌های سنگفرشی کراتینیزه جایگزین می‌شوند (متاپلازی سنگفرشی). از بین رفتن اپی‌تلیوم موکوسیلیاری مجاری هوایی باعث مستعد شدن فرد به عفونت‌های ریوی و در مجرای ادراری، کنده شدن بقایای کراتینی باعث مستعد شدن فرد به سنگ‌های کلیه و مثانه می‌شود. هیپرپلازی و هیپرکراتینیزاسیون اپیدرم همراه با بسته شدن مجاری غدد ضمیمه پوست ممکن است باعث ایجاد درماتوز فولیکولی یا پاپولی شود.

پیامد بسیار وخیم دیگر کمبود ویتامین A، نقص ایمنی می‌باشد.

مسمومیت: زیاد مصرف کردن ویتامین A موجب toxicity، سردرد، گیجی، استفراغ، stupor (اغمای نسبی) و تاری دید می‌شود که ممکن است با علائم تومور مغزی اشتباه شود.

حادث: موارد بالا + تورم عصب بینایی مزمن: کاهش وزن، استفراغ و تهوع - آسیب به DNA جنین

■ ویتامین D

90 درصد آن در بدن و 10 درصد از طریق تغذیه وارد می‌شود -

پیش‌ساز 7-dehydrocholesterol در بدن حضور دارد که تحت تاثیر تابش نور مستقیم آفتاب (نه از پشت شیشه) به ویتامین D تبدیل می‌شود. در کبد به 25-OH-D و در کلیه به 1-25 (OH)₂D که همان فرم فعال است، تبدیل می‌شود.

عملکرد: موجب معدنی شدن ماتریکس استخوان و رسوب کلسیم می‌شود - تنظیم تولید آن از طریق لوپ فیدبک، هاپیوکلسمی از طریق PTH، هاپیوسفاتمیا از طریق 1-α-هیدروکسیلاز.

این ویتامین باعث برداشت کلسیم از استخوان، جذب کلسیم و فسفر از روده، تنظیم غدد مختلف و تنظیم متابولیسم ویتامین‌ها

• Osification: استخوانی شدن در بافت‌ها به دوصورت انجام می‌شود. 1. داخل غشایی = که در استخوان‌های پهن مثل جمجه و جناغ دیده می‌شود که سلول‌های مزانشیمی، استوبلاست را تولید می‌کنند که ماتریکس استخوانی را می‌سازند.

کمبود 2. اندوکندرال = در استخوان‌های بلند دیده می‌شود که یک گذر از غضروف به ماتریکس دیده می‌شود.

اگر ویتامین D که باعث معدنی شدن استخوان می‌شود قبل از بلوغ به بدن نرسد، چون صفحات استخوان بسته نشده‌اند، موجب نرمی استخوان یا راشیتیسم می‌شود. ولی بعد از بلوغ چون

کمبود آن موجب بیماری ریکت، استومالاسی و هاپیوکلسمی تنانی می‌شود

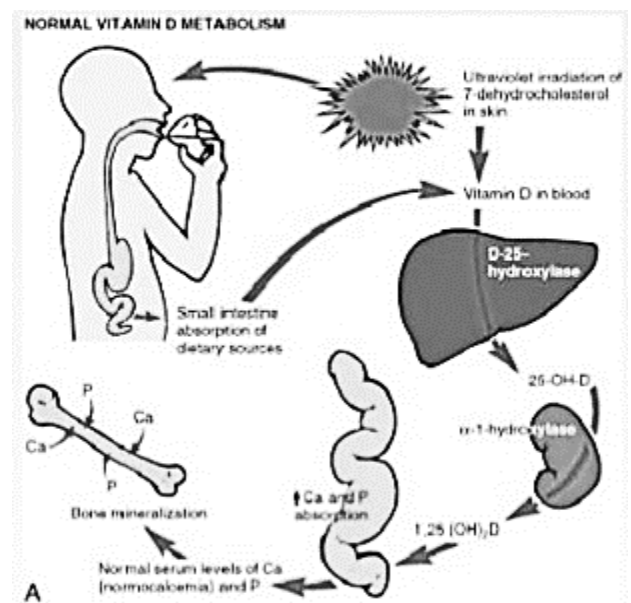
نیاسین (B3) در بدن از آمینو اسید تریپتوفان ساخته می‌شود.

نکته: کمبود یک ویتامین در بدن به تنهایی نادر بوده و معمولاً با کمبود پروتئین‌ها همراه است.

ویتامین A از منابع حیوانی و گیاهی تامین می‌شود - بیش از 90 درصد در سلول ito در کبد می‌باشد و ذخایر آن برای شش ماه کافی است که هنگام نیاز استر ها متصل به RBP می‌شوند و وارد خون می‌شود و به سلول هدف می‌روند - مواد خانواده ویتامین A رتینوئید نام دارد و از نظر ساختاری مشابه ویتامین A هستند ولی ممکن است عملکردی مشابه نباشند - رتینوئید اسید نوعی ویتامین A می‌باشد که در خون وجود دارد - در تمایز سلول‌ها نقش دارد.

✓ در تمایز سلول‌ها نقش دارد

✓ دید شب (در افراد شب کور، مشکل ویتامین A وجود



دارد.

✓ ایمنی در برابر سرخک

کمبود:

❖ شب کوری (جزو اولین تغییرات در کمبود این ویتامین هست)

❖ خشکی چشم (xerosis conjunctivae)

❖ در این افراد لکه‌هایی به نام Bitot spot در چشم دیده می‌شود. **

❖ Keratomalacia (زخم قرنیه) **

به جز چشم در بافت‌های دیگر نیز باعث بروز مشکلاتی مثل متاپلازی و در نهایت کارسینوم می‌شود؛

❖ عفونت‌های ریوی (Pulmonary infections)



- کار اصلی آن کمک به کلاژن سازی و بهبود زخم است.
- این ویتامین همراه با ویتامین E، می تواند نقش آنتی اکسیدانی داشته باشد (هر دو ویتامین با کاهش اکسید شدن LDL باعث جلوگیری از آترواسکلروز می شوند).

کمبود آن در افراد زیر دیده می شود :

- افراد پیر
- کودکانی که شیر خشک بدون مکمل می خورند (formula-fed infants)
- افراد الکلی
- بیماران دیالیزی

کمبود : کمبود این ویتامین را **آسکوروی** می گویند که با خون

ریزی لثه و پوست همراه است. + راش هایی در پوست. در بچه ها شایع تر است. موجب جذب بهتر آهن میشود-

علائم : نبود آن موجب شلی و بد ساخته شدن کلاژن میشود (چون کراس لینک بین رشته های هلیکال کلاژن انجام نمیشود) و خونریزی از جدار عروق را سبب میشود.

❖ ممکن است موجب خونریزی در مفاصل و پریوست استخوان شود.

❖ مانند بیماران هموفیلی، در پشت چشم و در فضای

subarachnoid و داخل مغز خونریزی دارند.

❖ پاهای پرانتری

❖ عدم تشکیل ماتریکس استخوانی

❖ خونریزی اطراف فولیکول های مو

❖ رشد غضروف به داخل استخوان

مسمومیت : برای این ویتامین toxicity دیده نمی شود، چراکه

محلول در آب بوده و مقدار اضافی آن از طریق ادرار دفع می شود.

مسمومیت با آن میتواند سبب over load آهن شود، و کاهش اسید اوریک از طریق uricosuria

▪ **ویتامین E**

عملکرد :

❖ همانند ویتامین C نقش آنتی اکسیدانی دارد.

❖ همراه با سلنیوم در development نقش دارد. (اسلاید:

همراه با سلنیوم در تثبیت غشای سلولی به خصوص سلول

های عصبی نقش دارد.)

صفحات استخوان (صفحه ی رشد) بسته شده است، فرد به استئومالاسی مبتلا شده و دچار شکستگی های مهره و دنده و گردن فمور می شود.

علائم بالینی در راشیتیزم:

- غضروف رشد زیادی داشته و مچ دست بچه پهن می شود و حتی ممکن است به درون استخوان رشد کند و در جایگاه مغز استخوان قرار بگیرد.
- این افراد کله ی نرمی دارند و مثل توپ پینگ پنگ فرو می رود (Craniotabes)

• پیشانی پهن و کله چهار گوش دارند.

• Rachitic rosary (تسبیح)

راشیتیزی: در محل اتصال

استخوان به غضروف در دنده ها حالت

قلمبه و برجسته می شود.

• سینه کبوتری شکل دارند (Pigeon breast deformity).

• چون استخوان نرم است در زیر دنده ها در هنگام تنفس،

شیاری به نام شیارهای سون ایجاد می شود که حفره ی

توراکس را در لبه ی تحتانی قفسه ی سینه دور می زند.

• قوس کمر زیاد و پای پرانتری می شود.

استئوپروز: در بزرگسالان ایجاد می شود که درون استخوانشان

پراز خلا و حفره می شود و علت آن می تواند اختلال در گیرنده

های ویتامین D باشد.

برای این افراد ترکیب کلسیم و ویتامین D تجویز می شود.

مسمومیت: کلسیفیکاسیون متاستاتیک بافت نرم را ایجاد

می کند. Toxicity ویتامین D به واسطه نور آفتاب ایجاد

نمی شود، بلکه به واسطه دوز بالای دارو ایجاد می گردد.

▪ **ویتامین C** فقط از طریق رژیم غذایی تامین میشوند- در شیر، جیگر، ماهی و میوه وجود دارد.

محلول در آب است و در بدن سنتز نمی شود.

عملکرد :



کمبود مواد معدنی :

❖ روی یا زینک

باعث راش دور دهان، چشم، آنوس، بینی و نوک انگشتان می شود که به آن بیماری **acrodermatit entropathica** می گویند و اسهال و ناباروری ایجاد می کند.

❖ ید

باعث گواتر و کم کاری تیروئید می شود.

❖ مس

باعث ضعف عضلانی و اختلالات عصبی می شود.

❖ فلوئور

پوسیدگی دندان می دهد.

❖ سلنیوم

کاردیومیوپاتی (بیماری کشان) و میوپاتی می دهد. سلنیوم نقش آنتی اکسیدانی دارد.

چاقی (Obesity)

یک بیماری مالی فاکتوریال است که می تواند ژنتیکی باشد.

یک عدم تعادل بین تقاضا و عرضه ی مواد است. کمبود تحرک نیز موجب چاقی می شود.

در افراد چاق بافت چربی در ارگان های مختلف (روده، احشاء و دور قلب) تجمع می یابد.

با اندازه گیری پوست و چربی زیر آن (ضخامت چین پوستی)، یا اندازه گیری محیط قسمت های مختلف بدن مثل قطر کمر به قطر باسن میزان چاقی را می سنجیم. با این حال بهترین روش، BMI می باشد :

❖ ۲۰ الی ۲۵ طبیعی (رابینز: ۱۸/۵-۲۵ طبیعی)

❖ ۲۵ الی ۳۰ اضافه وزن (over weight)

❖ بالای ۳۰ چاقی (Obesity)

کمبود: کمبود آن موجب لیز RBC ها و آنمی همولیتیک، نوروپاتی محیطی، دژنراسیون spinal cord و افزایش احتمال آترواسکلروز می شود.

▪ ویتامین K : محلول در چربی است.

عملکرد :

در تشکیل فاکتورهای انعقادی، یعنی پروتئین VII، IX، X و پروتئین های ضدانعقادی C و S نقش دارد.

کمبود : باعث خونریزی (به طور مثال بیماری های هموراژیک) در نوزادان می گردد.

گاهی اوقات به نوزادانی که زودتر از موعد متولد می شوند به این خاطر که ممکن است در معرض خطر خونریزی باشند، بلافاصله پس از تولد ویتامین k تزریق می شود.

▪ گروه ویتامین B

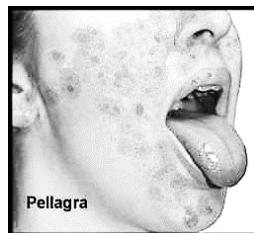
B1 (تیامین) : کمبودش بری بری می آورد. دوز بری بری وجود دارد:

wet نارسایی و بیماری قلبی و ادم می آورد.

Dry باعث نوروپاتی محیطی می شود.

اختلالاتی در **mamillary body** و تالاموس نیز دیده میشود و همچنین ادم مچ پا در الکلی ها موجب اختلالات مغزی و سندرم ورنیکه کورساکوف می شود.

B2 (ریبوفلاوین) : کمبود آن باعث اختلالات دهانی، آتروفی و اختلالات پوستی و بینایی (واسکولاریزاسیون قرنیه) می شود. ترک گوشه دهان - ورم زبان - درماتیت - آنمی.



B3 (نیاسین) : کمبود آن عامل بیماری **pellagra** است، نام دیگر این بیماری three D's است. (Dementia, Dermatitis, Diarrhea)

B6 (پیریدوکسین) : همراه کمبود سایر ویتامین های گروه B موجب مشکلات دهانی می شود.



ژنتیک و چاقی : ژن چاقی Ob gene است که این ژن مسئول ساخت لپتین (نوعی سایتوکاین) از سلول های آدیپوسیت می باشد.

لپتین : افراد چاق معمولاً لپتین دارند ولی لپتین اثر عادی را ندارد و گیرنده ش تغییر کرده و مقاومت دارند مثل وجود انسولین در دیابت نوع دوم.

✓ انرژی و گرما تولید می کند. (علت گرمایی بودن افراد چاق : Heat production)
 ✓ روی نوروترنسمیترهای مغزی نیز مؤثر است تا مواد اشتها آور را سرکوب کرده و جلوی چاقی فرد را بگیرد.
 ✓ در افزایش فعالیت فیزیکی نیز مؤثر است. (physical activity)

✓ هیدرولیز اسید های چرب را افزایش می دهد.

✓ مصرف انرژی (Energy expenditure)

❖ جهش در ژن لپتین یا گیرنده ی آن باعث چاقی می گردد. مانند موتاسیون ژنی به نام MC4R

عوارض چاقی :

✓ فشارخون بالا (HTN)
 ✓ افزایش تری گلیسرید (high TG)
 ✓ کاهش HDL
 ✓ بیماری های کرونری (CAD)
 ✓ وجود سنگ های صفراوی (در خانم ها)
 ✓ Degenerative joint disease (DJD): سائیدگی مفاصل یا دژنراسیون مفصل را به دنبال دارد.
 ✓ Hypoventilation : تنفس با سرعت غیر نرمال آهسته به صورتی که باعث افزایش دی اکسید کربن و کاهش اکسیژن در خون می شود. (نام دیگر آن pickwickian syndrome است.)
 ✓ چاقی در خانم ها نیز شانس ابتلا به بیماری هایی که با هورمون ها در ارتباط اند، مانند سرطان اندومتر یا breast را بیشتر می کند.

✓ بیماران چاق، tachycardia نیز دارند.

دیابت- سکنه ای مغزی - افزایش استروژن و استعداد سرطان سینه - pickwickian syndrome (حملات تنفسی در خواب) مقاومت به انسولین.

تغذیه و چاقی :

- رژیم غذایی تا حد زیادی جلوی چاقی را می گیرد، با این حال افرادی که ژنتیکی مشکل کلسترول دارند، باید دارو مصرف نمایند.
- روغن ماهی سرشار از امگا ۳ و روغن های گیاهی حاوی امگا ۶ هستند.
- فشارخون را با محدود مصرف کردن نمک کنترل می نماییم.
- محدودیت کالری، طول عمر را در حیوانات آزمایشگاهی مثل میمون افزایش می دهد.

Diverticulosis

یک بیماری است که موجب بیرون زدن مخاط رکتوسیگموئید از بین تنیاکولی ها می شود (در افرادی که یبوست طولانی مدت دارند)، در این افراد مدفوع در کولون گیر می کند و مشکلات زیادی بوجود می آید. فیبرهای غذایی اثر پیشگیری کننده در برابر دیورتیکولوز کولون دارند.

چاقی و سرطان :

سرطان معده : کالبا س ها و کنسروها، نیتروز آمین
 سرطان کبد : آفلاتوکسین آسپرژیلوس، در پسته
 سرطان مثانه : ساخارین درون شیرین کننده ها
 سرطان کولون : چربی حیوانی و فیبر کم
 آنتی اکسیدان های محافظ کننده :

✚ ویتامین C و E

✚ سلنیوم

✚ بتا کاروتن

سوالات استاد :

۱. کمبود باعث ایجاد آکرودرماتیت انتروپاتیکی می گردد.
 الف) روی
 ج) سلنیوم
 د) مس
 ب) ید
۲. سطح سرمی کدام ویتامین تحت تاثیر سندرم سوتغذیه قرار نمی گیرد ؟



(ب) اپی تلیوم روده

B (ب)

A (الف)

(ج) نورون ها

E (د)

K (ج)

(د) سلول های اریتروپوئیتیک

۳. آفلاتوکسین مسئول کارسینومای می باشد.

(ب) کبد

(الف) معده

(د) کلون

(ج) مثانه

گزینه ۳

؟ کدام یک از عبارات زیر در مورد ماراسموس صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۸۷)

۴. لپتین باعث افزایش نمی شود.

(الف) فعالیت فیزیکی

(ب) تولید حرارت

(ج) مصرف انرژی

(د) تجمع چربی

(الف) هیپوآلبومینی شدید و ادم ژنرالیزه از یافته های بیماری است.

(ب) کاهش حجم عضلات و چربی زیر جلدی ناشایع است.

(ج) اندازه ی سر این بچه ها نسبت به بدنشان بزرگ تر است.

(د) نقص ایمنی در این بچه ها شامل ایمنی Mediated T-cell نیست.

گزینه ۳

5. Perifollicular hyperkeratotic papular rash, ringed by hemorrhage is due to deficiency .

a) Vit A

b) Vit B

c) Vit C

d) Vit D

(۱) الف (۲) ج (۳) ب (۴) د (۵) a

سوالات علوم پایه

؟ چاقی در افزایش ریسک کدام جفت از سرطان های زیر

نقش دارد؟ (دندان پزشکی شهریور ۸۷ و مشابه

پزشکی شهریور ۹۴)

(الف) اندومتر، سرویکس

(ب) پستان، اندومتر

(ج) پستان، سرویکس

(د) اندومتر، تیروئید

گزینه ۲

؟ کمبود کدام یک از عناصر زیر منجر به بیماری

کاردیومیوپاتی (Keshan Disease) می گردد؟ (

پزشکی شهریور ۸۶)

(الف) روی

(ب) سلنیوم

(ج) آهن

(د) مس

؟ در بیماران مبتلا به کمبود ویتامین D در بررسی

هیستوپاتولوژی استخوان و غضروف احتمال یافتن

کدام یک از حالات زیر بیشتر است؟ (پزشکی

مرداد ۸۸)

(الف) کاهش ماتریکس استئوئید

(ب) کاهش تولید پرووکلایژن

(ج) افزایش ماتریکس غیر مینرالیزه

گزینه ۲

؟ دختر ۱۷ ساله ای جهت پیوند مغز استخوان اشعه

دریافت می کند (Whole body irritation) کدام-

یک از سلول های زیر کمتر تحت تاثیر قرار می گیرند؟

(پزشکی اسفند ۸۶)

(الف) فولیکول های تخمدان



(د) افزایش تولید غضروف بالغ

گزینه ۳

کدام یک از تغییرات مورفولوژیک زیر با احتمال کم-

تری در بیماری کواشیورکور دیده می شود؟ (پزشکی

اسفند ۹۱)

الف) هیپوپلازی مغزاستخوان

ب) آتروفی بافت لنفاوی

ج) آتروفی مخاط رودهی باریک

د) سیروز کبد

گزینه ۴

در ارتباط عوامل مکانیکی و ضایعات ایجادشده کدام-

یک از زوج عبارات زیر صحیح است؟ (پزشکی

شهریور ۹۲)

الف) Laceration-ضایعه در اثر جسم غیرنوک تیز

ب) Abrasion-زخم در اثر گلوله

ج) Contusion-پارگی طحال در اثر چاقو خوردگی

د) Puncture wound-لشده گی سطحی پوست در برخورد با

جسم سنگین

گزینه ۱

تمام تظاهرات چشمی زیر در کمبود ویتامین A دیده

می شود، بجز: (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) Keratomalasia

ب) Corneal ulcer

ج) Bitot spots

د) Keratoconus

گزینه ۴

flaky paint از علائم کدام نوع سوتغذیه زیر است؟

(پزشکی شهریور ۹۳)

الف) ماراسموس

کدام یک از موارد زیر به طور غیرمستقیم در ایجاد

سرطان اندومتر در افراد چاق موثر است؟ (پزشکی

شهریور ۹۰)

الف) Adiponectin

ب) Estrogen

ج) Leptin

د) Selenium

گزینه ۲

دیدن کدام یک از موارد زیر در بیماران مبتلا به کمبود

ویتامین A محتمل تر است؟ (دندان پزشکی

شهریور ۹۰)

الف) Increased bone resorption

ب) Malabsorption syndrome

ج) Hyperkeratinization of epidermis

د) Dry mouth

گزینه ۳

کدام یک از عوارض به دنبال مصرف بی رویه ویتامین

D (Hypervitaminosis-D) در بچه ها به صورت شایع-

تر دیده می شود؟ (پزشکی اسفند ۹۰)

الف) Metastatic calcification بافت نرم

ب) افزایش بی رویه ی آهن

ج) Dystrophic calcification در بچه های قلبی

د) افزایش فشار مایع نخاعی و سردرد

گزینه ۱




(ب) کوآشیورکور

(ج) بی‌اشتهایی عصبی

(د) بولیمیا

گزینه ۲

 صدمات الکتریکی منجر به چه نوع ضایعاتی در بدن می‌گردند؟ (پزشکی شهریور ۹۵)


الف) burns and ventricular fibrillation

ب) DNA damage and cancer

ج) crystallization of intra and extra cellular water

د) hypovolemic shock and contusions

گزینه ی ۱- آله مین مطالعه جزوه ایمانا نرفتیر دنبال VF (که هتما رقتیر) این شکل غیرمففقشه

 کبد چرب در کدام عارضه شایع‌تر است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) بری بری

ب) ماراسموس

ج) راشیتیس

د) کوآشیورکور

گزینه ۴

نکات اضافی بیماریهای عفونی، گرانولوماتوز

مهرنیا امیدعلی و صدف پروین

نکات اضافی جلسه اول عفونی (جلسه ۲۲ جزوه ۹۴):

- بیماری های عفونی در طول تاریخ بشر همواره وجود داشته و میتوان گفت به اندازه حوادث طبیعی و یا جنگ ها کشته داشته است. مثلا تلفاتی که از ویروس آبله و سرخک ایجاد شده بسیار بالاست. از طرفی این بیماری ها باعث تکامل سیستم ایمنی در مهره داران شده است. این بیماری ها با واکسن و آنتی بیوتیک قابل کنترل هستند. واکسن در برابر تعداد کمی از میکروارگانیسم ها ساخته شده که باعث بالا رفتن ایمنی بدن میشود. اما آنتی بیوتیک ها بیشتر در دسترس اند. البته باید توجه داشت مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها بخصوص در سالهای اخیر باعث پدید آمدن گونه های جدیدی از میکروارگانیسم ها شده که بسیار به دارو مقاوم شده اند و خطرناکند.
 - بیماری های عفونی در تمامی کشورها قابل اهمیت است ولی در کشورهای درحال توسعه به دلیل سطح پایین بهداشت و تغذیه، اهمیت بیشتری دارد. بخصوص در کودکان، بیماری های اسهالی و تنفسی قابل اهمیت است.
 - اکثر میکروارگانیسم های بدن خطرناک نیستند و به صورت همیاری با بدن ارتباط دارند. مثل باکتری هایی که در کولون ویتامین K تولید میکنند. همچنین لاکتوباسیل های موجود در فلور نرمال واژن، از رشد و فعالیت میکروارگانیسم های بیماری زا مثل کاندیدا جلوگیری میکنند.
 - پس مصرف بی رویه آنتی بیوتیک میتواند فلور نرمال را آسیب بزند و منجر به عفونت های کاندیدایی شود.
 - ایمنی متقاطع: ادوارد جنر مشاهده کرد افرادی که با شیر گاو در تماس هستند آبله انسانی نمیگیرند. یعنی در اثر برخورد با آبله گاوی، نسبت به آبله انسانی ایمنی کسب میکنند. به این پدیده ایمنی متقاطع میگویند.
 - علم پاتولوژی به دو صورت میتواند باشد:
 ۱. سرجیکال (آناتومیال): نمونه حاصل شده از جراحی یا آندوسکوپی برش داده شده و زیر میکروسکوپ قرار میگیرد.
 ۲. کلینیکال (آزمایشگاه بالینی): شامل حوزه های میکروب شناسی، هماتولوژی و بیوشیمی (هرمونی) میباشد.
 - سفلیس همانند طاعون و جذام و شیستوزومیازیس، یک بیماری تاریخی است که ۵۰۰ سال است در کتاب ها به آن پرداخته میشود.
 - تعداد افرادی که نقص ایمنی دارند رو به افزایش است. مثلا افرادی که AIDS دارند یا افرادی که پیوند عضو انجام داده و داروهای سرکوب ایمنی دریافت میکنند. همچنین در افراد مبتلا به سرطان که شیمی درمانی میگیرند یا دارای نقص ایمنی ذاتی هستند، ایمنی بدن ضعیف است و آنها را مستعد ابتلا به انواع عفونت ها میکند. مثلا ممکن است همه ما با CMV قبلا مواجه شده باشیم اما برای ما بیماری ایجاد نشده است. اما در افرادی که نقص ایمنی دارند برخورد با این ویروس میتواند منجر به ناراحتی های ادراری یا تنفسی یا سایر بخش های بدن بشود. (مایکوباکتریوم های آتیپیک و همچنین نوموسیتوسیس جیروسی که به نام جدید نوموسیتوسیس کنینی شناخته میشود میتواند عفونت تنفسی بدهد).
 - ویروس کاپوسی سارکوما در افراد دارای نقص ایمنی، بثورات پوستی میدهد.
 - جدول میکروارگانیسم های جدید: کل جدول رو حتما یکبار نگاه بندازید.
- نکات جدول:
- ای کلای ۱۵۷ در بخش کودکان در بیمارستان حایز اهمیت است.
- هپاتیت E در خانم های حامله باعث مرگ و میر میشود.
- ویبریو کلرای O139 اسهال آبکی اپیدمیک ایجاد میکند.
- کرونا ویروس ابتدا با سندورم حاد تنفسی سال ۲۰۰۳ مطرح شد و گونه جدید آن covid19 با قدرت سرایت بیشتری همه گیر شده و مرگ و میر فراوانی را ایجاد کرده ☹

New and Emerging Infectious Disease

1977	Campylobacter jejuni	Enteritis
	Ebola Virus	Epidemic hemorrhagic fever
	Hanta virus	Hemorrhagic fever with renal disease
	Legionella pneumophila	Legionnaires' disease
1980	HTLV-I	T-cell lymphoma or leukemia
1981	Staphylococcus aureus	Toxic shock syndrome
1982	HTLV-II	Hairy cell leukemia
	E coli O157:H7	Hemolytic-uremic syndrome
	Borrelia burgdorferi	Lyme disease
1983	HIV	AIDS
	Helicobacter pylori	Gastric ulcers
1988	Hepatitis E	Enterically transmitted Hepatitis
1989	Hepatitis C	Chronic Hepatitis
1992	Vibrio cholera O139	New epidemic cholera strain
	Bartonella henselae	Cat-scratch disease
1995	KSHV(HHV-8)	Kaposi sarcoma in AIDS
2002	West Nile Virus	Acute flaccid paralysis
2003	SARS coronavirus	Severe acute respiratory syn

- بیوتروریسم: ایجاد رعب و وحشت توسط عوامل عفونی. CDC به علت اینکه عوامل عفونی میتوانند بیماری های واگیردار ایجاد کنند و سبب مرگ و میر و رعب و وحشت شوند، آنها را جز سلاح های علیه بشریت معرفی میکنند.
- سری A: سرایت، بیماری زایی و کشندگی بالا دارند. باث رعب و وحشت و پنیک اجتماعی میشوند. مثل طاعون، بوتولیسم، سیاه زخم و آبله. از آنجایی که آبله در سال ۱۹۷۲ در سراسر جهان ریشه کن شده، هیچ کدام از ما نسبت به آن ایمنی نداریم. این بیماری با بثورات پوستی بسیار فراوان همراه است که میتواند scar ایجاد کند. ۳۰ درصد هم کشندگی دارد. پس اگر دوباره بخواهد در اجتماع شیوع پیدا کند بسیار مشکل آفرین خواهد بود.
- سری B: از راه آب و غذا منتقل میشود. کشندگی به نسبت کم است. بروسلاز، توکسین B استافیلوکوک، توکسین اپسیلون کلستریدیوم پرفرنجس از این دسته اند.
- سری C: جدید هستند و ما برای آنها دارو یا واکسن و آنتی بیوتیک نداریم. ویروس هانتا، Nipah، گونه های مقاوم به درمان مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از این دسته اند.
- پریون ها بیشتر در بافت مغزی ایجاد حالت اسفنجی میکنند. انواع بیماری های پریونی: Kuru در قبایل آدمخواری که مغز یکدیگر را میخوردند!
جنون گاوی: BSE یا bovine spongiform encephalopathy، در اثر خوردن گوشت گاو آلوده، به انسان منتقل میشود.
CJD: کروتز فلد ژاکوب، در اثر پیوند قرنیه از فردی به فرد دیگر ممکن است انتقال یابد.
- ویروس ها یا DNA دارند یا RNA. به صورت همزمان نمیتوانند هر دو را با هم داشته باشند.
- اندازه ویروس ها بین ۲۰ تا ۳۰۰ نانومتر است.
- شناسایی آلودگی های ویروسی:
- ۱. میتوان ژنوم ویروس را با روش های مولکولی detect کرد.
- ۲. روش مرسوم تر استفاده از آنتی بادی علیه ویروس در بخش سرولوژی است. مثلا در HIV و یا در هپاتیت B
- پلاسمیدها، ترانسپوزون ها و باکتریوفاژها مواد ژنتیکی متحرکی هستند که فاکتورهایی را که قابلیت بیماری زایی دارند کد میکنند. مثلا فاکتور های چسبندگی، توکسین و آنزیم ها. این ژن ها میتوانند از باکتری بیماری زا به یک باکتری غیر بیماری زا (nonpathogenic) منتقل شوند و آنها را نیز بیماری زا (virulent) کنند.
- کلامیدیا قدرت ساخت ATP ندارد. تمایل به اتصال سطوح اپیتلیالی دارد. کلامیدیا تراکومیتیس باعث نازایی در زنان و کوری نوزادانی میشود که از کانال زایمان آلوده عبور میکنند.
- ریکتزیا به اندوتلیال تمایل دارد. پس میتواند با آسیب به اندوتلیال رگ های صورت یا مغز به ترتیب باعث بثورات پوستی یا آسیب های مغزی بشود.
- مایکوپلاسمها کوچکترین ارگانیسم هایی هستند که در طبیعت وجود دارند.
- بعضی قارچ ها ایجاد عفونت های سطحی میکنند که روی پوست، ناخن و مو باقی میماند.
- اسپور قارچ ها میتوانند جنسی یا غیرجنسی (کونیدی) باشد.
- تک یاخته میتواند در قسمتی از زندگی خود در بخش مایع خون باشد مثل پلاسمودیوم یا میتواند داخل سلول شود مثل لیشمانیا دونوانی.
- باکتری ها به صورت کوکسی، باسیل، اسپایرال و اسپیروکت هستند.
- کرم کبد و ریه آسیایی از دسته کرم های پهن هستند.
- اگر سایز عامل آسیب رسان از ۵ میکرومتر کوچکتر باشد به آلوپل های تحتانی میرسد.
- هماتوگلوپتین در ویروس انفلونزا باعث اتصال ویروس به اسید سیالیک سطح سلول های تنفسی میشود. نورآمیدیناز باعث رهایش ویروس میگردد تا بقیه سلول ها را آلوده کند.

- در افراد دیابتی یا افرادی که طولانی مدت یکجا نشسته و یا خوابیده اند، به دلیل فشار دائمی و ثابت به سطح پوست، مستعد زخم بستر sore bed میشوند که همراه عفونت های چندگانه باکتریایی است. (multibacterial)
- کسانی که کاتتر های داخل وریدی دارند، مستعد عفونت با استافیلوکوکوس اورئوس (طلایی) و همچنین باسیل های گرم منفی هستند.
- ویبریو کلره نسبت به اسید معده حساس است اما شیگلا و ژیا رادیا مقاومت دارند.
- طبق اسلاید، IgA هم از M-cell ها و هم از MALT ترشح میشود.
- سالمونلا میتواند عفونت منتشره بدهد.
- قارچ ها معمولا در افراد سالم ایجاد بیماری نمیکند. در افرادی که نقص ایمنی دارند به صورت عفونت فرصت طلب خواهند بود.
- اگر ویروسی envelope نداشته باشد، میتواند در برابر آنزیم ها مقاوم باشد مثل HAV، روتا ویروس، رئو ویروس و نورواک ها.
- ژیا رادیا لامبلیا به صورت کیست از معده عبور میکند، سپس در دئودنوم به فرم تروفوزوئیت تبدیل میشود و به brush border اتصال پیدا میکند.
- آمیب هیستولیکا باعث تخریب کولون میشود.
- ارگانیسم هایی که هیالورونیداز دارند (مثلا استافیلوکوک ها یا استرپتو کوک ها) اپیتلیوم را تخریب میکنند و قابلیت منتشر شدن دارند.
- در اثر مصرف خودسرانه حد آنتی بیوتیک، فلور نرمال کولون تغییر میکند و باکتری های قوی تری رشد میابند که باعث ایجاد کولیت سودوممبرانوس میشود. راه درمان کولیت سودوممبرانوس، قطع مصرف آنتی بیوتیک است تا فلور نرمال به حالت طبیعی خود باز گردد.
- صفحه ۴ جلسه دوم، مورد ۱۱، " تریشینلا" باید نوشته شود.
- خوشبختانه عواملی که باعث ایجاد STD میگردند، در خارج از بدن انسان زود از بین میروند.
- افرادی که سفلیس دارند ممکن است سایر بیماری های STD را نیز داشته باشند. مثل HIV یا گنوکوک (عامل سوزاک)
- HSV، HIV همانند کلامیدیا تراکوماتیس میتوانند از مادر آلوده به جنین منتقل شود.
- مادر آلوده به HIV بدون مصرف دارو بین ۲۵ تا ۵۰ درصد شانس انتقال آلودگی به جنین خود دارد. اما اگر دارو مصرف کند، شانس انتقال به ۲ درصد کاهش میابد.

نکات اضافی جلسه دوم عفونی (جلسه ۲۳ جزوه ۹۴):

صفحه ۵:

- علل تروپیسم : ۴- وجود سد های آناتومیک که باعث میشود ویروس در بعضی از بافت ها بتواند نفوذ کند در بعضی خیر. ۵- دفاع میزبان
- رینوویروس به ICAM-1 متصل میشود که ICAM-1 روی سلول های اپیتلیال قرار دارد
- ویروس آنفلانزا به وسیله هماگلوتنین به اسیدسیالیک سطح اپیتلیال ریه میچسبد.
- JC virus باعث ایجاد لکوانسفالوپاتی میشود.
- انتروویروس نسبت به آنزیم های گوارشی و صفراوی و اسید معده مقاوم است در نتیجه میتواند در روده فعالیت کند.
- Lysis of host cell: علاوه بر ویروس های گفته شده ویروس هاری نیز این قابلیت را دارد.

صفحه ۶:

- ویروس های HTLV-1,HPV,HBV,EBV به صورت مستقیم باعث تزايد و transformation سلول ها میشوند .
- پولیویروس cap binding pr. را غیرفعال میکند در نتیجه ترجمه mRNA صورت نمیگیرد.
- بعضی ویروس ها میتوانند باعث از بین رفتن اپیتلیوم ریه شده و بدن را مستعد به عفونت های ثانویه با S.pneumonia و H.influenza کنند.
- پاراگراف قبل از "مکانیسم آسیب باکتریایی": علاوه بر موارد گفته شده پارتیکل های ویروسی میتوانند باعث چسبیدن سلول ها (fusion) به یکدیگر شوند.
- مکانیسم آسیب زایی باکتری ها: میزان آسیب زایی باکتری ها به میزان تهاجم (invasion) و توکسین تولید شده و میزان چسبندگی (adhesion) بستگی دارد.
- فیبرین: در استرپتوکوک پیوژن فیبریناز از لیپوتیکویک اسید و M پروتیین تشکیل شده است. همچنین این باکتری دارای پروتیین F است که به فیبرونکتین سطح سلول های اپیتلیال متصل میشود.
- E.coli و گنوکوک دارای پیلی اند . E.coli دارای پیلی p اند که به سلول های یوروتلیوم میچسبند.

صفحه ۷:

- آخرین خط ستون راست پایین صفحه: اپسونین ها شامل آنتی بادی و C3b
- خط آخر پاراگراف "مکانیسم بقای باکتری های داخل سلول در داخل سلول": لیستریولایزین o نوعی pore-forming protein است.
- اندوتوکسین: اتصال اندوتوکسین به سلول های اندوتلیال باعث ایجاد حالت پیش انعقادی (prothrombic state) میشود.

صفحه ۸:

- اگزوتوکسین : استافیلوکوکوس دارای protease و clostridium perfringens دارای لسیتیناز
- پاراگراف ایمنی سلولار : گرانولوم TB شامل هیستوسیت و لنفوسیت و پلاسموسیت. مثال دیگر اثرات سیستم ایمنی سلولار علیه میزبان(به جز گرانولوم): parenchymal damage: نارسایی حاد کبدی در اثر هپاتیت B که به علت فعال شدن سیستم Fas و Fas-L است.

- چگونگی فرار میکروب ها از سیستم ایمنی:
- بعضی از ویروس ها از سطوح لومینال دفع میشوند. مثلا CMV از طریق شیر و ادرار خارج میشود. poliovirus در اثر مدفع خارج میشود.
- سالمونلا تایفی داخل کیسه صفرا رشد میکند و در معرض سیستم ایمنی قرار نمیگیرد.
- شیسستوزوما آنتی ژن های سطحی را میریزد (shedding) و آنتی ژن جدید جایگزین میکند. این شیوه در نایسریا ، بورلیا، استرپتوکوکوس نومونیا، ژیا ردیا و پلاسمودیوم فالسیپارم دیده میشود.
- مورد ۵: کپسول از جنس کربوهیدراتی است.
- مورد ۶: بعضی پروتیینی تولید میکنند که یا فاگوسیت ها را میکشند یا مانع مهاجرتشان میشود یا باعث عدم انفجار تنفسی در آن ها میشود. pr. A فاگوسیتوز را مهار میکند.
- مورد ۷: پروتیاژ باعث تخریب آنتی بادی میشود.
- مورد ۱۱: تولید IL-10 توسط ویروس EBV
- مورد ۱۳: ویروس HIV تعداد ماکروفاژ ها و دندریتیک سل ها و لنفوسیت ها را کاهش میدهد. EBV هم تعداد لنفوسیت B را کاهش میدهد.
- مورد ۱۵: سیستم ها دارای کپسول فیبروزی در اطراف اند.
- بعضی از ویروس ها شناسایی عامل بیماری را از توسط TCR و MHC را کاهش میدهند. مثلا EBV و CMV به MHC1 وصل میشوند و مکان آن را تغییر میدهند. ویروس HSV هم مولکول های MHC2 را تجزیه میکند.
- انواع نقص های ایمنی: ۱) primary (ژنتیکی) ۲) Acquired (اکتسابی)
- کسانی که نقص در آنتی بادی دارند: x-linked agammaglobulinemia علاوه بر موارد گفته شده مستعد ابتلا به عفونت های: H.influenza, rotavirus, enterovirus, s.aureus هستند.
- کسانی که آنمی داسی شکل دارند مستعد ابتلا به باکتری های کپسول دار مانند: s.aureus
- افراد HIV مستعد ابتلا به پنموسیستیس
- کسانی که دارو سرکوب کننده سیستم ایمنی مصرف میکنند (برای جلوگیری از رد پیوند): مستعد سودوموناس اروژینوزا و آسپرژیلوس
- افراد لوکمی مستعد عفونت های فرصت طلب
- افرادی که ضعف سیستم ایمنی دارند چون سلول های التهابیشان کم است ، برای تشخیص یا باید کشت بدهیم یا رنگ آمیزی یا مشاهده inclusion های سلولی
- بعضی عفونت ها در حالت عادی باعث ایجاد گرانولوم میشود مثل micobacterium avium intracellular که در افرادی که ضعف دارند این گرانولوم دیده نمیشود.
- افرادی که ضعف ایمنی دارند اگر جزام بگیرند فرم لیپوماتوز لپروزی میگیرند که تعداد میکروارگانیسم در بافت زیاد و تعداد سلول های التهابی کم است در حالی که در افراد سالم این موضوع برعکس است (تعداد میکروارگانیسم کم است و سلول های التهابی آن ها را احاطه میکنند (فرم توپر کلویید))

- تشخیص قارچ موکور وکاندیدا به وسیله H&E
- رنگ آمیزی گیمسا برای کمپیلوباکتر
- از پروب آنتی بادی برای تشخیص ریکتزیا و ویروس ها استفاده میشود.

صفحه ۱۱:

در ردیف سوم عکس سمت چپ عکس مربوط به تریپانوما پالیدوم است و زیرنویس شکل به اشتباه نوشته تریپانوما.

صفحه ۱۲:

- روش nucleic acid amplification test میتوان زیرگروه عامل بیماری را شناخت برای مثال هپاتیت C زیرگروه های متفاوتی دارد.
- عفونت suppurative: در عفونت های حاد (acute tissue damage) دیده میشود. در این عفونت نکروز میعانی نیز دیده میشود.

صفحه ۱۳:

- ستون سمت راست عکس دوم : در این حالت چون سپتوم ریه از بین رفته بافت فیروز و اسکار ایجاد میشود.
- عفونت گرانولوماتوز: پاسخ گرانولوماتوز در فاز حاد توسط ویروس ها و باکتری های داخل سلولی ایجاد میشود. در فاز مزمن : توسط اسپیروکت و helminths

صفحه ۱۵:

- خط دوم (تزاید سلولی) : مثال تزايد سلولی : HPV و pox virus (استاد برای تزايد سلولی cmv و هرپس را ذکر نکردند).
- CMV و HSV باعث ایجاد inclusion body میشوند.
- دسته آخر عفونت ها در جزوه ذکر نشده: necrotizing inflammation
به علت عوامل عفونی که توکسین تولید میکنند که باعث نکروز میشود:
مثل c.perfringens که باعث نکروز روده میشود.
معمولا تعداد سلول التهابی کم است و نکروز میعانی داریم.
امیب هیستولیتیکا: ایجاد نکروز در کولون و آبسه در کبد
herpes encephalitis باعث عفونت نکروزان در مغز
HBV باعث نکروز وسیع در بافت کبدی



پاتولوژی عمومی



جلسه بیست و دوم : بیماری های عفونی، گرانولوماتوز ۱

دکتر ابوالحسنی

نویسنده و تطبیق دهنده: الهه مسلمی اریمی - فاطمه شیروانیان - مینو کاظم زکی

تایپ: حسین عبدیایی - سجاد فلاح

ویراست: ریحانه جعفری - نیکتا عالی پور



ویس

تاریخچه بیماری های عفونی

در تمام کشورها بیماری های عفونی اهمیت دارند اما در کشورهای در حال توسعه که سطح بهداشت پایین تر است، این بیماری های عفونی بیشتر دیده می شوند. حتی در کشور آمریکا که کشوری پیشرفته است از هر ۱۰ مرگ و میر دو مورد آن به علت عفونت رخ می دهد که معمولاً بر اثر پنومونی و سپتی سمی است.

در همه ی افراد عفونت اهمیت دارد اما در بعضی افراد این اهمیت بیشتر می شود، مثل :

۱- سالمندان

۲- افراد با بیماری های مزمن

۳- کسانی که سیستم ایمنی آن ها ضعیف است، مثل کسانی که پیوند عضو انجام داده اند و داروهای سرکوب کننده ی ایمنی مصرف می کنند

۴- نقص های ژنتیکی دارند

۵- مبتلایان به HIV

✓ نکته: اکثر عوامل میکروبی برای بدن ما مفید هستند و یا حداقل ضرری به آن نمی زنند و تعداد کمی بیماری زا هستند.

این که یک عامل بیماری زا بتواند در بدن ایجاد بیماری کند به دو عامل بستگی دارد:

۱. میزان ویرولانسی یا قدرت بیماری زایی عامل مهاجم چقدر باشد.

۲. بدن فرد تا چه میزان توانایی مقاومت داشته باشد.

این دو عامل تعیین می کند که فرد مبتلا بشود یا نه و اگر مبتلا شد شدت بیماری چقدر باشد.

۱۷۹۶: ادوارد جنر مشاهده کرد افرادی که با گاو سر و کار دارند آبله نمی گیرند یا اگر بگیرند خفیف بیماری خفیف است (vaccination against smallpox).

۱۸۶۵: پاستور بیان کرد هر بیماری میکروبی به یک عامل میکروبی بستگی دارد. (proof of germ theory)

۱۸۸۲: کوخ دریافت که چگونه یک عامل بیماری، باعث ایجاد آن بیماری می شود و چند مرحله را بیان کرد. اول آن که باید عامل بیماری را از محل عفونت بتوان جدا کرد و اگر به حیوان آزمایشگاهی تزریق کنیم بتواند در آن هم ایجاد بیماری کند و بعد بتوان آن را از بدن حیوان جدا کرد. (proof of causality in infectious disease)

۱۹۰۲: راس (Ross) کشف کرد که مالاریا به وسیله ی پلاسمودیوم فالسی پاروم انتقال می یابد (در واقع نقش وکتور را در بیماری های عفونی شناخت). (identification of the mosquito vector)

۱۹۴۴: اسوالد اوری کشف کرد فردی که مبتلا به "استرپتوکوک مقاوم به درمان" می شود؛ به علت این است که فاکتوری ویرولانسی وارد استرپتوکوک غیرمقاوم شده است (انتقال عوامل ویرولانسی از طریق اسید نوکلئیک ها). (modern microbiology)

1949: واکسن ها به وجود آمدند که یا کشته شده و یا توسط فرمالین تضعیف شده بودند.

۱۹۸۴: مونتاگنیر و گالو چند کیس ریپورت بیان کردند که تعدادی از افراد همجنسگرا دچار برخی عوامل میکروبی می شوند و از روی این کیس ریپورت ها HIV شناخته شد.

برخی بیماری ها به صورت هیستوریکال هستند؛ یعنی در طول تاریخ بشر وجود داشتند. یکی از این بیماری ها جذام است. بیماری شیستوزوما نیز از این دسته است که توسط کرم ها ایجاد می شود. همچنین بیماری سل که در اثر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد می شود از جمله بیماری هایی است که در طول تاریخ همواره وجود داشته اند.

خُب حالا بحث می‌ره به سمت کلیات بیماری‌های عفونی

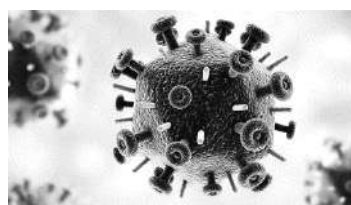
بیماری‌های جدید و در حال ظهور

- بعضی بیماری‌های عفونی به تازگی به وجود آمده‌اند که در گذشته وجود نداشته‌اند و محققان به تازگی آنها را کشف کرده‌اند.
مثل:

✓ HIV

- ✓ سویه‌های جدید آنفلوآنزا که هر ساله دچار موتاسیون و تغییر می‌شوند

- ✓ Borrelia Burgdorferi (باعث بیماری لایم می‌شود).



- گروهی از عوامل عفونی نیز از قدیم وجود داشتند ولی کشت آنها سخت بوده و نمیشد آنها را از بافت جدا کرد.
مثل:

✓ هپاتیت B و C

✓ گاستریت هلیکوباکترپیلوری

✓ بیماری زخم پپتیک

✓ پنومونی لژیونلایی

✓ روتا ویروس

- یک سری از عوامل در افرادی که دارای نقص سیستم ایمنی هستند باعث ایجاد بیماری می‌شود این عوامل عمدتاً ویروسی هستند. مثل:

✓ CMV

✓ کاپوسی سارکوما KSHV

✓ Cryptosporidium parvum

✓ مایکوباکتریوم آویوم (داخل سلولی)

✓ پنوموسیستیس ژیرووسی.



- برخی عوامل عفونی جدید به دلیل تغییراتی است که ما در محیط ایجاد می‌کنیم به وجود می‌آیند؛ مثلاً جنگلزدایی در یک منطقه که به تبع آن، حیوانات داخل جنگل ممکن است بیماری‌هایی را منتقل کنند. مثل:

✓ برخی کهنه‌ها که بر روی بدن گوزن زندگی می‌کنند ناقل بیماری‌هایی از جمله لایم و بابزیوز و ارلیشیوز می‌باشند.

- برخی از عوامل عفونی هم قدیمی هستند اما امروزه گونه‌های جدیدی از آنها را یافته‌اند که به درمان (آنتی‌بیوتیک) مقاومت پیدا کرده‌اند، مثل:

✓ استافیلوکوکوس اورئوس که باعث سندروم شوک توکسیک می‌شود.

✓ مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

✓ ناپسریا گنوره‌آ

✓ ویروس هپاتیت E

✓ پلاسمودیوم فالسیپاروم

همه مشکلاتی که خود عوامل به وجود می‌ارن به طرف، این که انسان هم از او(وا)سه تروریسم استفاده کنه به طرف!

بیوتروریسم (Bioterrorism)

پس از حملات سیاه زخم سال ۲۰۰۱ در ایالات متحده‌ی آمریکا (د/ستان /ینه که یک هفته بعد از ۱۱ سپتامبر پاکت‌های نامه حاوی آنتراکس برای یک سری افراد کله گنده در آمریکا ارسال شد و بقیشم دیگه واضحه که چه بلایی سرشون اومد!!!) مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) میکروارگانیسم‌هایی را که بیشترین خطر تبدیل به سلاح را دارند را بر اساس ۴ ویژگی:

۱- کارایی انتقال بیماری

۲- دشواری تکثیر و انتشار میکروب

۳- دشواری دفاع در برابر آن

۴- داشتن توانایی بالقوه ی ایجاد ترس در جامعه

به سه گروه تقسیم کرده است.

دسته A:

✓ دسته‌ای از عوامل میکروبی که بیشترین خطر را دارند.

C است؛ چون می‌تواند نوعی بیماری ایجاد کند که در برابر آن آنتی‌بیوتیکی وجود ندارد.

بعد از کلی مقدمه می‌رسیم به اصل کار

انواع عوامل عفونی

۱- اندوپارازیت: عامل عفونی

۲- اکتوپارازیت: عامل عفونی در سطح بدن مستقر شده و از

همان محل ایجاد بیماری می‌کند.

اندوپارازیت:

اندوپارازیت‌ها شامل دسته‌های مختلفی هستند از جمله پریون، ویروس، باکتریوفاژ، پلازمید، ترانسپوزون، باکتری، کلامدیا، ریکتسیا، مایکوپلاسما، قارچ، تک‌یاخته و کرم.

حالا هر کدام رو جدا جدا بررسی می‌کنیم.

۱. پریون (PrP):

پریون پروتئین تغییر شکل یافته‌ای (Abnormal) است که در برابر هضم پروتئازها مقاومت دارد. هر پروتئینی در بدن عملکرد خاصی دارد که بعد از انجام آن توسط پروتئاز حذف می‌شود، اگر پروتئین نسبت به پروتئازها مقاومت کند و حذف نشود در بدن تجمع می‌یابد که به این پروتئین Abnormal، پریون می‌گویند.

باعث بیماری‌هایی می‌شود از جمله:

❖ Kuru

❖ جنون گاوی (BSE)

❖ CJD (کروتز فلد ژاکوب).

Q: پریون‌ها عوامل بیماری‌زا نیستند و در واقع پروتئین تغییر شکل یافته‌اند ولی چرا ما آن‌ها را جزء دسته‌ی عوامل بیماری‌زا طبقه‌بندی می‌کنیم؟

A: چون وقتی در کنار پروتئین سالمی قرار می‌گیرد می‌تواند آن را تبدیل به پروتئین Abnormal کند و چون این قابلیت سرایت، مختص عوامل بیماری‌زای عفونی است پس پریون‌ها نیز جزء این عوامل طبقه‌بندی می‌شوند.

✓ خیلی قدرت بیماری‌زایی بالایی دارند

✓ اما قدرت کشندگی آن‌ها متوسط است

❖ بیشترین خطر، انتشار آسان، مرگ و میر بالا و حداکثر ترس و اختلال اجتماعی

✓ مثلاً فرد مبتلا به طاعون یا سیاه زخم؛ بیماری خیلی شدیدی در وی ایجاد می‌شود و احتمال مرگ نیز متوسط است.

✓ خیلی از این عوامل ریشه‌کن شده‌اند، مثل آبله (Smallpox).



(با توجه به کتاب و منطق! قدرت کشندگی این دسته باید بالا باشد ولی خب دیگه استاد گفتن که متوسطه!)

دسته B:

✓ عواملی هستند که از نظر شدت بیماری‌زایی متوسط بوده

✓ مرگ و میر چندانی نیز نخواهند داشت.

✓ مثل فرد مبتلا به بروسوز یا فرد مبتلا به مسمومیت غذایی که بیماری نسبتاً متوسطی دارند و قدرت کشندگی این عوامل نیز بالا نیست

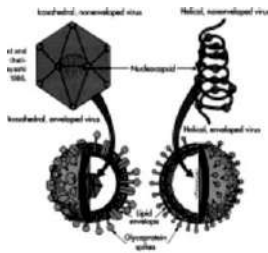
✓ بسیاری از عواملی که از راه آب یا غذا وارد می‌شوند جزء دسته‌ی B طبقه‌بندی می‌شوند.

دسته C:

✓ عواملی که تازه شناخته شده‌اند و جدید هستند

✓ مثلاً هر ساله در قسمت‌هایی از آفریقا یا قاره آمریکا در اثر ویروس جدید یا گونه‌ای از ویروس قدیمی که ممکن است کشنده هم شده باشد، تب‌های خونریزی‌دهنده‌ای اندمیک می‌گردد

✓ توپر کلوزیس که در طول تاریخ وجود داشته است اگر نسبت به داروهای امروزی مقاومت پیدا کند از نظر ما جزو دسته‌ی



✓ نکته: پوشش پروتئین را همه‌ی ویروس‌ها دارند اما envelope که از جنس لیپید است را ممکن است برخی نداشته باشند.

✓ نکته: ویروس‌ها با میکروسکوپ نوری معمولی دیده نمی‌شوند چون خیلی ریز هستند و برای مشاهده‌ی مستقیم آن‌ها باید از میکروسکوپ الکترونی استفاده کنیم که گاهی در دسترس نیست؛ پس برای اثبات وجود ویروس‌ها از تغییرات بافت‌ها استفاده می‌کنیم.

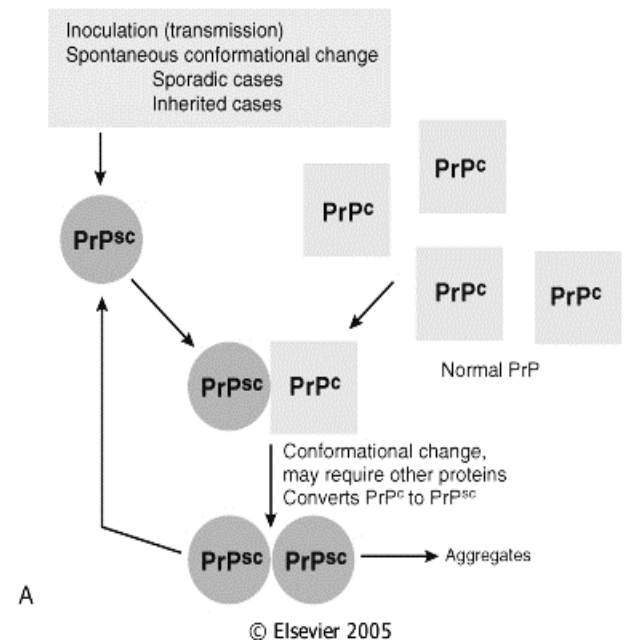
یکی از شواهد آلودگی بافت به ویروس وجود inclusionها در هسته یا سیتوپلاسم است که در زیر میکروسکوپ به صورت اجسام متراکم دیده می‌شود. برای مثال:

- ✓ HSV باعث ایجاد inclusionهای هسته‌ای می‌شود.
- ✓ CMV می‌تواند علاوه بر هسته، در سیتوپلاسم هم inclusion ایجاد کند.
- ✓ ویروس pox و rabies باعث ایجاد inclusionهای سیتوپلاسمی می‌شوند.
- ✓ Polio تولید inclusion نمی‌کند

نکته: ویروس‌های مختلف ممکن است یک نوع بیماری را ایجاد کنند، برای مثال انواع مختلفی از ویروس‌ها می‌توانند باعث ایجاد سرماخوردگی یا آنفلوآنزا بشوند. یک ویروس نیز ممکن است سبب ایجاد بیماری‌های مختلف بشود، مثلاً ویروس هپاتیت B ممکن است ایجاد هپاتیت حاد، هپاتیت مزمن و یا حتی سرطان بکند. سرخک در افراد جوان rashهای پوستی ایجاد می‌کند اما در سنین بالاتر باعث پنومونی می‌شود.

نکته: عوامل میکروبی می‌توانند زمینه ساز سرطان باشند که این مورد درباره‌ی ویروس‌ها بسیار صادق است، برای مثال HPV باعث سرطان دهانه رحم در خانم‌ها و یا سرطان در ناحیه تناسلی آقایان می‌شود. و یا افراد آلوده به HIV با ابتلا به ویروس دوم که می‌تواند هرپس یا سارکوم کاپوسی باشد دچار سرطان عروقی می‌شوند.

ویروس ممکن است در بدن افراد به صورت نهفته دربیاید، به عنوان مثال افرادی که آبله‌مرغان می‌گیرند ممکن است در سن‌های بالاتر به



در شکل بالا پروتئین سالم که در برابر هضم پروتئاز مقاومت دارد، در کنار پریون قرار می‌گیرد که به پروتئاز مقاوم است. این نزدیکی باعث می‌شود پروتئین سالم هم به صورت پریون درمی‌آید.

✓ اکثر بیماری‌هایی که در اثر پریون به وجود می‌آیند باعث ایجاد شکل اسفنجی در بافت میشوند، چون در بافت برخی فضاهای خالی ایجاد می‌شود و گروهی از سلول‌های التهابی نیز حضور دارند.

II. ویروس‌ها:

✓ انگل‌های اجباری داخل سلولی هستند که دارای نوکلئیک اسید DNA یا RNA می‌باشند.

ویروس‌ها را می‌توان بر اساس مسائل مختلف به گروه‌های متفاوتی تقسیم کرد:

۱. شکل پوشش پروتئینی ویروس، که میتواند کروی یا چندوجهی باشد.
۲. داشتن یا نداشتن envelope
۳. نوع نوکلئیک اسید که DNA یا RNA دار است.
۴. بیماری که ایجاد می‌کنند، مثلاً برخی بیماری خفیف مثل سرماخوردگی ایجاد میکنند، برخی باعث ایجاد پنومونی و برخی باعث ایجاد آنفلوآنزا می‌شوند.
۵. تمایل هر عامل بیماری‌زا به بافت خاص آن (tropism).

III. باکتریوفاژها، پلاسمید و ترنسپوزون‌ها:

این گروه به دلیل داشتن قابلیت سرایت و انتقال در دسته عوامل ایجادکننده بیماری‌های عفونی قرار می‌گیرند.

• باکتریوفاژها:

ویروس‌هایی هستند که مواد ژنتیکی را بین باکتری‌ها منتقل می‌کنند.

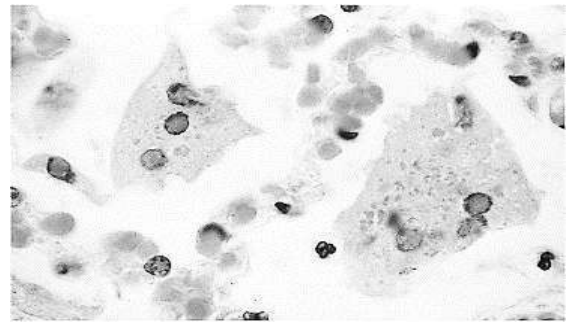
• پلاسمیدها:

اسید نوکلئیک‌هایی که درون سیتوپلاسم باکتری وجود دارند و می‌توانند به سلول‌های دیگر وارد شوند و یک خاصیت بیماری‌زایی را کد کنند؛ برای مثال: با ورود پلاسمید حاوی ژن توکسین یا آنزیم‌هایی برای هضم به استرپتوکوک، می‌تواند در آن قدرت بیماری‌زایی ایجاد کند.

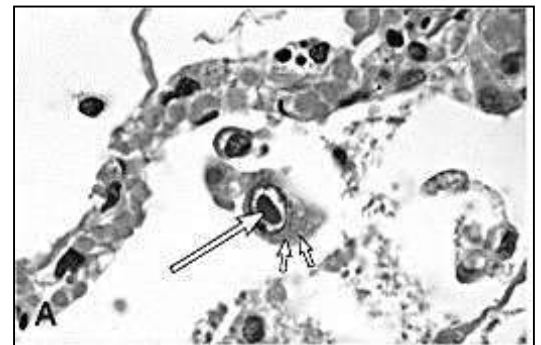
• ترنسپوزون‌ها:

مواد ژنتیکی قابل انتقال هستند که با انتقال خود برخی از فاکتورهای ویروالانس را منتقل می‌کنند.

زونا مبتلا شوند. در واقع زونا همان ویروس آبله‌مرغان در گانگلیون‌های عصبی است که با افزایش سن و ضعیف شدن سیستم ایمنی و یا وقتی فرد در معرض سرطان یا جراحی قرار می‌گیرد دوباره عود می‌کند و برخلاف آبله‌مرغان که می‌تواند کل بدن را درگیر کند فقط در همان ناحیه ای که توسط گانگلیون عصب‌دهی می‌شود بثورات پوستی به چشم می‌آید که بسیار نیز دردناک است.



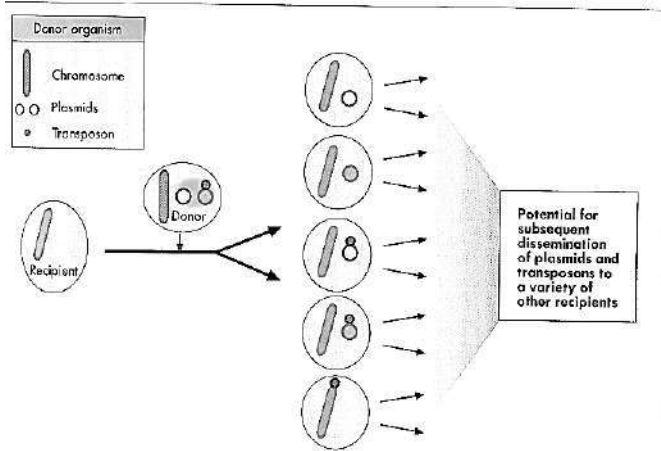
برای اثبات وجود ویروس از شواهد بافتی استفاده می‌کنیم. مثلاً در تصویر بالا ریه فردی که دچار نمونی شده دیده می‌شود. در سلول‌های اپی‌تلیال ریه inclusion‌های ویروس در سیتوپلاسم دیده می‌شوند و سلول‌هایی با چند هسته (giant cell) به چشم می‌خورند. در واقع سیتوپلاسم سلول‌ها لیز شده و این‌ها به هم اتصال پیدا کرده‌اند. از روی این شواهد حدس می‌زنیم که فرد به سرخک مبتلاست.



فردی که سلول‌های اپی‌تلیال آلوده به ویروس CMV باشد، inclusion‌های هسته‌ای که اطراف آن‌ها لایه‌ای روشن وجود دارد و اصطلاحاً به آن چشم جغد می‌گویند دیده می‌شود. علاوه بر این در سیتوپلاسم سلول هم inclusion‌های کوچکتر دیده می‌شود.

✓ در صورت آلودگی به هرپس ویروس inclusion‌های هسته‌ای و سلول‌هایی با ۲ یا ۳ هسته دیده می‌شوند.

✓ هیپاتیت B در کبد باعث ایجاد نمای شیشه مات در هیپاتوسیت‌ها می‌شود.



IV. باکتری‌ها

باکتری‌ها بر اساس دیواره سلولی به ۲ گروه تقسیم می‌شوند:

گرم مثبت و گرم منفی طبقه‌بندی می‌شوند؛ باکتری‌هایی با دیواره ضخیم که رنگ کریستال ویوله را به خود می‌گیرند گرم مثبت هستند و باکتری‌هایی با دیواره ی سلولی نازک گرم منفی‌اند.

شکل باکتری‌ها متفاوت است مثلاً **استرپتوکوک‌ها** به صورت زنجیره‌ای، **استافیلوکوک** به صورت خوشه‌ای، **باسیل‌ها** به شکل کشیده‌اند.

ریکتزیا به وسیله‌ی ناقلین بندپا منتقل می‌شود. مانند:

۱. تیفوس اپیدمیک به وسیله‌ی شپش
۲. scrub typhus به وسیله mite
۳. تب منقوط کوه‌های راکی و ارلیشیوزیس به وسیله کنه‌ها.

❖ کلامیدیا:

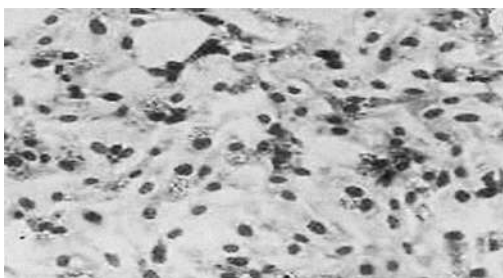
- ✓ قادر به ساخت AMP نیست و به ATP میزبان نیاز دارد.
- ✓ به سلول‌های اپیتلیال تمایل دارد.
- ✓ در داخل واکوئل‌های غشا دار همانندسازی میکند.
- ✓ درون سلولی اجباری است
- ✓ کلامیدیا را میتوان به کمک میکروسکوپ نوری نیز تشخیص داد البته تشخیص با میکروسکوپ الکترونی راحت تر میباشد.
- ✓ در هنگام زایمان اگر کانال زایمان خانمی آلوده باشد می‌تواند چشم نوزاد را آلوده کند و باعث کوری شود.
- ✓ ممکن است باعث نازایی شود (به خصوص گونه‌ی کلامیدیا تراکوماتیس).

پس میتواند عامل نازایی با ایجاد تنگی درلوله‌های فالوپ یا کوری با التهاب در ملتحمه و کدورت قرنیه باشد.

❖ مایکوپلاسما و اوره‌آپلاسما (که گونه‌ای مرتبط با آن است)

- ✓ دیواره سلولی ندارند و کوچکترین ارگانیسم مستقل شناخته شده میباشند.
- ✓ دو نوع شایع آن:
- الف) مایکوپلاسما پنومونی است که بیشتر افراد جوان با آن مواجه می‌شوند
- ب) اوره‌آپلاسماها هستند که باعث بیماری‌های sexual می‌شوند.

در شکل زیر (قابل رنگی شدن) هسته‌ی سلول‌ها دیده می‌شود و اجسام ریزی که در سیتوپلاسم هستند کلامیدیا هستند.



✓ باکتری دارای فلاژل (فیلامان‌های مارپیچی دراز) متحرک‌اند.

✓ پیلی در باکتری باعث ایجاد خاصیت چسبندگی می‌شود.

برخلاف ویروس‌ها که انگل داخل سلولی اجباری بودند و سلول میزبان اسیدنوکلئیک آن‌ها را می‌ساخت باکتری‌ها می‌توانند RNA, DNA و پروتئین خود را بسازند اما به مواد غذایی سلول میزبان وابسته اند.

✓ بسیاری از باکتری‌ها در بدن افراد نرمال به صورت کلونیزه وجود دارند که به صورت اجزاء فلور نرمال پوست (پروپیونی باکتریوم آکنس، استافیلوکوکوس اپیدرمیس) مجرای گوارشی و دهان (استرپتوکوک موتانس عامل پوسیدگی دندان) هستند.

✓ باکتری‌ها می‌توانند داخل سلولی یا خارج سلولی باشند؛ آن‌هایی که داخل سلولی هستند یا داخل سلولی اجباری‌اند یا اختیاری.

باکتری‌های گرم مثبت بر روی غشا سلولی دارای یک لایه ضخیم از پپتیدوگلیکان‌ها هستند و Adhesion protein ها از جمله پروتئین E موجود در دیواره باعث ایجاد خاصیت چسبندگی می‌شود.

باکتری‌های گرم منفی در بین غشای داخلی و غشا خارجی دارای لایه ای نازک از پپتیدوگلیکان هستند و مولکول‌های Non- pili adhesion در چسبندگی نقش دارند.

۷. کلامیدیا، ریکتزیا و مایکوپلاسما:

دسته‌ی دیگر از عوامل بیماری‌زا هستند. این ارگانیسم‌ها مانند سایر باکتری‌ها تقسیم دوتایی دارند و به آنتی بیوتیک حساس هستند. اما برخلاف باکتری‌ها فاقد ساختاری خاص (مایکوپلاسماها فاقد دیواره سلولی اند) یا توانایی‌های متابولیکی (کلامیدیاها توانایی ساخت مواد متابولیک مورد نیازشان را ندارند) هستند.

❖ ریکتزیا:

- ✓ به سلول‌های اندوتلیال عروق tropism دارد.
- ✓ در داخل سیتوپلاسم سلول‌های اپیتلیال همانند سازی میکند
- ✓ درون سلولی اجباری است
- ✓ در بیماری‌هایی که ریکتسیا عامل آن است چون رگ خونی را برآمده می‌کند، رگ پاره می‌شود و باعث ایجاد واسکولیت خونریزی دهنده شده و راش‌های پوستی ظاهر میشوند.
- ✓ همچنین میتواند به CNS آسیب برساند

VI. قارچ‌ها

- ✓ این دسته برخلاف دسته‌های پیشین یوکاریوت بوده.
- ✓ دیواره سلولی ضخیم کیتینی، و غشا سلولی ارگسترولی دارند.
- ✓ مخمری (تک سلولی) یا هایفی شکل هستند.
- ✓ عفونت‌های قارچی می‌توانند سطحی یا عمقی باشند.
- ✓ برخی دی‌مورفیک دمایی را نشان می‌دهند یعنی در دمای اتاق به صورت هایفی و دمای بدن به شکل مخمر هستند.
- ✓ اغلب قارچ‌های پاتوژنی که عفونت عمقی ایجاد می‌کنند فرصت طلب اند (در افراد دچار نقص ایمنی).
- ✓ می‌توانند تولید مثل جنسی یا غیر جنسی که شایع تر است (اسپورهای غیرجنسی یا کونیدی) داشته باشند.
- ❖ آمفوتریسین B باعث تخریب دیواره‌ی سلولی قارچ‌ها می‌شود.
- در تصویر زیر سودوهایف‌ها را می‌بینیم که در کاندیداها دیده می‌شوند.



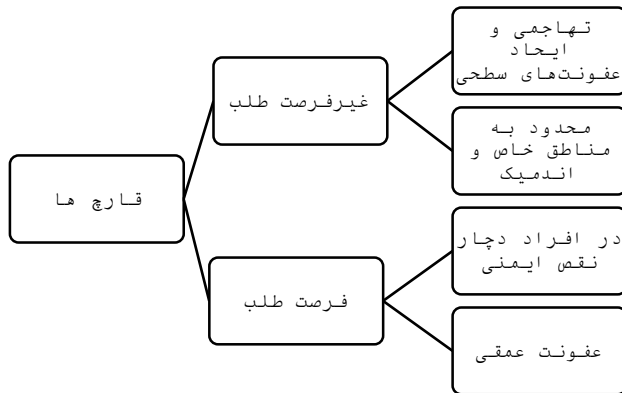
در شکل زیر شاخه‌های هایف با زاویه ۹۰ درجه مشاهده می‌شود که مربوط به موکورمایکوزیس است و نوع رنگ آمیزی آن PAS می‌باشد.



Mucor species in biopsy material. Note broad, irregular, non-septate hyphae with right angle [arrow] branching.

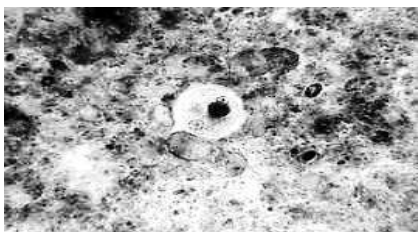
- ❖ قارچ‌های فرصت طلب برخلاف گونه‌های اندمیک می‌توانند در همه جا وجود داشته باشند مانند کاندیدا، اسپرژیلوس، موکورمایکوز و کریپتوکوکوس.

❖ اما گونه‌های اندمیک مانند کوکسیدیا (که در جنوب غربی آمریکا قرار دارد) یا هیستوپلاسما، تهاجمی بوده و محدود به مناطق خاصی می‌باشند.

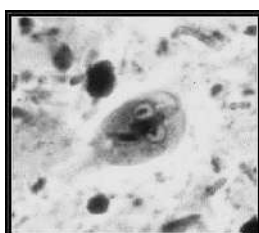


VII. پروتوزوآ (تک یاخته)

- ✓ یوکاریوت‌های تک سلولی هستند
- ✓ می‌توانند در حفرات بدن (خارج سلولی) یا سلول‌های اپی‌تلیال و انواع دیگر سلول‌ها (داخل سلولی) باشند. مثل آمیب هیستولیکا یا ژیا ردیا لامبلیا که به اپی‌تلیال روده می‌چسبند و عامل اسهال می‌باشند. که این دو گونه شایع‌ترین تک یاخته می‌باشند.
- ✓ برخی هم بیشتر در افرادی که ضعف ایمنی دارند دیده می‌شود مثل ایزوسپورا بلی، کریپتوسپوریديوم.
- ✓ تریکوموناس واژینالیس sexually transmitted است و در واژن یا پیشابراه مردان کلونیزه می‌شود.
- در تصویر زیر آمیب هیستولیتیکا را مشاهده می‌کنیم.



تصویر زیر آمیب ژیا ردیا لامبلیا را که شبیه گلابی است نشان می‌دهد.



- ✓ علائم بیماری معمولاً ناشی از حضور فیزیکی کرم بالغ، تخم یا لارو آن است یا اینکه ذخایر بدن میزبان توسط کرم به عنوان ماده غذایی مصرف شود.
- ✓ مثال: وجود تعداد زیادی کرم قلابدار با تغذیه از خون فرد باعث آنمی شدید می‌شود.
- ✓ در مورد علائم بیماری‌ها تعداد ارگانیسم‌های الوده کننده و واکنش بدن در برابر کرم (پاسخ‌های التهابی و...) مهم است.

کرم‌ها شامل سه گروه لوله‌ای (نماتودها)، نواری (سستودها) و پهن (ترماتودها) می‌باشد:

- **کرم‌های حلقوی** مانند آسکاریس، کرم قلابدار، استرانژیلوئیدوس استراکولیس. تریشینلا اسپیرالیس و فیلاریاها
- **کرم‌های نواری** مثل کرم‌های نواری گاو، خوک و کیست هیداتید که اهمیت زیادی دارند آلودگی با آنها در ایران شایع است.
- **کرم‌های پهن** مثل کرم کبد خوک و شیستوزوما که در جنوب ایران شایع است.

IX. انگل‌های خارجی

بعضی از عوامل عفونی نظیر حشرات (شپش، ساس و کک) یا بندپایان (مایت، کنه و عنکبوت) که به پوست متصل هستند و در سطح یا داخل پوست و مو زندگی میکنند عامل بیماری **اکتوپارازیت** هستند.

- این عوامل میتوانند به صورت مستقیم و همراه با ایجاد کانال‌هایی در سطح پوست به همراه خارش و خراشیدگی بیماریزایی کنند مثل شپش یا مایت
- یا میتوانند به عنوان حامل سایر پاتوژن‌ها عمل کنند مثل بورلیا بورگدوفری عامل بیماری لایم که توسط کنه‌ی گوزن منتقل می‌شود.
- ✓ **هیره (مایت)** در خانه تکانی‌ها می‌تواند باعث ایجاد آلرژی در خانم‌های خانه‌دار شود.

حالا بررسی انواع عوامل عفونی تموم شد و میریم سراغ نحوه انتقالشون

انتقال و گسترش میکروب‌ها

اول از همه به بررسی راه‌های ورود میکروب به بدن می‌پردازیم

❖ تک یاخته‌های خونی مانند:

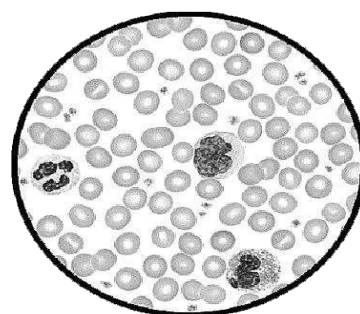
- ۱- پلاسمودیوم
- ۲- تریپانوزوم
- ۳- B.microti

در بدن حشره ناقل تکثیر می‌یابند و از این طریق به سرم بیمار منتقل میشوند.

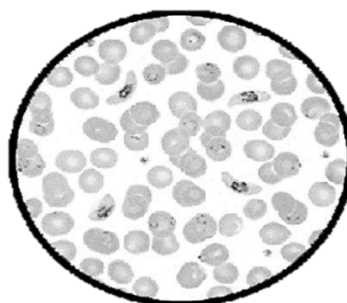
❖ برخی تک یاخته‌ها داخل سلولی هستند مانند:

- ۱- Trypanosoma cruzi
- ۲- Leishmania
- ۳- Toxoplasma Gondi

دو تصویر زیر مربوط به خون محیطی هستند که RBC و WBC و پلاکت در آن مشخص است. در تصویر دوم اجسام موزی شکل که بین گلبول‌های قرمز است پلاسمودیوم فالسی پاروم می‌باشد. اگر فردی در شرح حال بگوید هر چند روز یک بار تب میکند با توجه به علائم و یافته‌های آزمایشگاهی که در زیر میکروسکوپ مشاهده می‌شود، تشخیص پلاسمودیوم فالسی پاروم داده می‌شود.



نرمال



میتلا به پلاسمودیوم فالسی پاروم

VIII. کرم‌ها

- ✓ ارگانیسم‌هایی تکامل یافته و چندسلولی هستند.
- ✓ تولید مثل غیرجنسی را در بدن میزبان واسط و تولیدمثل جنسی را در بدن میزبان نهایی انجام می‌دهند.



• سدهای فیزیکی:

اولین سد در برابر عفونت، شامل پوست و سطوح مخاطی (دستگاه گوارش، تنفس و ادراری تناسلی) بوده که مواد ضد میکروبی تولید میکنند. معمولاً ارگانیزم‌های وارد شده از طریق پوست ویرولانت کمتری داشته و از محل‌های آسیب دیده وارد میشوند اما برخلاف آن عواملی که از طریق مخاط ما را آلوده میکنند توانایی عبور از سدهای سالم را نیز دارند.

✓ NK ها، پروتئین‌های پلازما و نوتروفیل‌ها جزء سیستم ایمنی ذاتی و لنفوسیت B و T جزء سیستم اکتسابی هستند.

برخی از عوامل برای بیماری‌زا بودن باید به تعداد بسیار زیادی وارد بدن فرد شوند. خوشبختانه ویبریکلرا عامل وبا (از طریق آب) و نایسریا گنوره‌آ (از طریق تماس جنسی) هم جزو این دسته‌اند ولی برخی از عوامل مانند شیگلا، کیست ژiardia یا باسیل توبرکلوز با تعداد کم هم می‌توانند بیماری‌زا باشند.

عوامل حفاظتی پوست:

۱. لایه شاخی پوست یک محافظ طبیعی بوده

۲. PH اسیدی پوست و اسیدهای چرب رشد میکروبی به غیر از فلور نرمال را مهار میکند.

۳. ریزش پوست (shedding) با جدا شدن سلولهای اپیتلیال به جدا شدن عوامل میکروبی کمک میکند.

نحوه ورود میکروارگانیزم از راه پوست:

✓ بعضی از عوامل بیماری‌زا روی سطح پوست رشد میکنند مثل درماتوفیت‌ها

✓ برخی دیگر میتوانند پوست سالم را سوراخ کنند مثلاً شیشستوزوما (با کمک کلاژناز، الاستاز و هیدرولاز)، استافیلوکوکوس اوئوس، پاپیلوما و تریپونما پالیدوم (در رفرنس آمده که S.aureus از راه پوست آسیب دیده منتقل می‌شود اما به گفته استاد توانایی عبور از پوست سالم راه هم دارد)

✓ برخی از آنها نیازهای ویژه ای دارند، مثلاً HBV که پاپیلوماویروس عامل آن است و ناحیه ی سرویکس خانم‌ها را آلوده می‌کند، نیاز به محل رشدی گرم و مرطوب دارد

✓ بیشتر میکروارگانیزم‌ها از طریق ضایعات پوستی از قبیل بریدگی (عفونت‌های قارچی)، زخم‌ها (استافیلوکوکوس)، سوختگی‌ها (پسودومونا آئروژینوزا) و زخم پای ناشی از دیابت یا فشار (چند نوع باکتری) وارد میشوند. در بیماران بستری کاتترهای وریدی یا تزریقات، فرد را مستعد ابتلا به عفونت‌های موضعی یا سیستمیک میکند.

✓ پرستاران یا پزشکان ممکن است needle stick شوند. در طی این روند مهمترین اقدام اطلاع به مسئول بخش است. ما در برابر هپاتیت B واکسینه شدیم (یادتونه حتماً 😊) اما در برابر هپاتیت C و HIV هیچ مصونیتی نداریم.

✓ بعضی عوامل از طریق ناقلینی چون حشرات و حیوانات منتقل میشوند. گزیدگی این حشرات میتواند عواملی چون آربوویروس‌ها، باکتری‌ها (طاعون، لایم)، تک یاخته (مالاریا و لیشمانیا) و کرم‌ها (فیلاریازیس) را منتقل کند.

عوامل حفاظتی دستگاه گوارش

۱- اسید معده یک عامل محافظتی مهم و کشنده است. تخم کرم‌ها، کیست تک یاخته‌ها معمولاً به اسید معده مقاوم هستند. به طور مثال شیگلا و کیست‌های ژiardia به اسید معده مقاوم اند. پس کیست ژiardia می‌تواند از اسید معده رد شود، به روده رفته به فرم تروفوزوئید که فرم فعالش است تبدیل شود.

۲- لایه مخاطی چسبناک موجود در دستگاه گوارشی

۳- آنزیم‌های پانکراس و bile (صفر) با خاصیت detergent باعث می‌شود که علائم میکروبی از بین بروند (با از بین بردن غشا)

۴- بعضی از عوامل پپتیدی یا پروتئینی که از این سیستم ترشح می‌شود مثل دیفنسین

۵- فلور نرمال که در سیستم گوارشی وجود دارد باعث می‌شود ارگانیزم‌هایی با ویرولانت قوی بیماری‌زایی نکنند. مثلاً در کولیت سودو ممبرانوس که عامل آن کلیستریدیوم دفیسیل است، مصرف بیش از حد آنتی بیوتیک‌ها با از بین بردن فلور نرمال این امکان را به باکتری پاتوژنه میدهد که به راحتی کلونیزه شود.

۶- IgA مترشحه از پلاسماسل‌های موجود در MALT (بافت لنفاوی موجود در مخاط)

✓ در صورت تضعیف دفاع‌های موضعی یا غلبه ارگانیزم‌ها بر سدهای دفاعی عفونت گوارشی رخ میدهد.

✓ تضعیف در اثر مصرف برخی آنتی بیوتیک‌ها، کاهش اسیدیته‌ی معده یا توقف حرکات دودی و انسداد مسیر



۱. CMV
۲. Herpes Virus Inclusion
۳. Mucormycoase
۴. Mycobacterium Tuberculosis

کزینه ۴

کدام زوج میکروب های زیر در گروه A عوامل ایجاد کننده ی

بیوتروزیسم قرار می گیرند؟ (دندان پزشکی اسفند ۸۹ و مشابه پزشکی اسفند ۹۲)

۱. Brucella, Vibrio cloera
۲. Small pox, Anthrax
۳. Tularemia, Typhus Fever
۴. Shigella, Plague

کزینه ی ۲

کدام ارگانیسم عفونی داخل سلول آندوتلیال تکثیر کرده و باعث

واسکولیت همورازیک می شود؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

۱. لیستریا
۲. میکوپلاسما
۳. کلامیدیا
۴. ریکتزیا

کزینه ۴

آسیب بافتی ناشی از کدام ویروس بدون ایجاد انکلوژیون است؟

(پزشکی شهریور ۹۵)

۱. Rabies virus
۲. Cytomegalo virus
۳. Herpes virus
۴. Polio virus

کزینه ۴

گوارشی (جراحی، احتباس مدفوع یا کاهش حرکات روده) رخ میدهد. بسیاری از ویروس هایی که envelope دار هستند در برابر آنزیم های گوارشی و صفرا تخریب می شوند ولی انواع بدون کپسول مثل هیپاتیت A، روتاویروس یا نئوویروس میتوانند از طریق روده وارد بدن شوند.

کدام یک از عوامل میکروبی زیر در گروه A (گروه با خطر بالا)

عوامل بیوتروزیسم قرار می گیرد؟ (پزشکی شهریور ۸۷)

۱. Nipah virus
۲. Brucella
۳. Rickettsia
۴. Francissela tularencis

کزینه ۴

کدام یک از کلتیریوم های زیر عامل کولیت پسودوممبرانوس

است؟ (پزشکی اسفند ۸۷)

۱. Perfringens
۲. Septicum
۳. Difficile
۴. Botulium

کزینه ۳

کدام یک از ارگانیسم های زیر داخل سلولی اجباری می باشد؟

(دندان پزشکی مرداد ۸۸)

۱. هیستوپلاسما کپسولاتوم
۲. میکوپلاسما پنومونیا
۳. ویبریو کلره
۴. کلامیدیا تراکوماتیس

کزینه ۴

در اثر عفونت با کدام یک از ویروس های زیر، سلول ها بزرگ

شده و دارای انکلوژیون های هسته و سیتوپلاسمی توام می شوند؟

(دندان پزشکی اسفند ۸۸)

۱. روتا ویروس
۲. پاپیلوما ویروس
۳. سیتومگالو ویروس
۴. رینو ویروس

کزینه ۳

رنگ آمیزی بافتی با هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) در ارتباط با

تشخیص عامل عفونت زرا در کدام مورد زیر فاقد ارزش است؟

پزشکی شهریور ۸۹ و مشابه دندان پزشکی شهریور ۹۲ و پزشکی

اسفند ۹۵)



پاتولوژی عمومی



جلسه بیست و سوم : بیماری های عفونی، گرانولوماتوز ۲

دکتر ابوالحسنی

نویسنده و تطبیق دهنده: مهسا علایی - فائزه عباسیان - ملیکا لباف

تایپ: کریم کوهی - محمدحسین سنماری - مبین یارویسی - محمدحسین لطفی

ویراست: علی محرابی - ابراهیم خالقی

اکی نوکوکوس که ممکن است در قسمت های مختلف ایجاد کیست هیداتید کند.

سیستم تنفسی

مکانیسم های دفاعی

❖ **Mucocilliary blanket** (مخاط مژه دار که مواد خارجی را دفع می کند): بیشتر برای میکروب های بزرگ صدق کرده و برای کوچک تر از 5mm ها چندان صادق نبوده و می توانند تا آلونول نیز برسند.

❖ سرفه

❖ عطسه

مکانیسم های ایجاد بیماری در سیستم تنفسی

(۱) **Damage to mucocilliary defence**: در افرادی که این مکانیسم در آنها مشکل دارد مانند افراد سیگاری یا مبتلا به سیستمیک فایبروزیس، یا افراد بستری در بیمارستان اینتوبه (intubation) شده یا متصل به دستگاه تنفسی، مستعد ابتلا به عفونت های تنفسی می باشند. همچنین در افرادی که در بیمارستان ترشحات معدوی شان آسپیره می شود نیز ریه دچار آسیب می شود.

(۲) **Aspiration of gastric acid** (aspiration of gastric acid) منظور استاد در این مورد آسیب به موکوس تنفسی است البته در مورد مثال آخر ورود فلور نرمال دستگاه گوارش میتواند به بدتر شدن شرایط دامن بزند.

(۳) **Attaching to Epithelial cells**: بعضی از ویروس ها قدرت چسبندگی دارند. مانند **H.influenza** که دارای آنزیم های همگلوتینین و نورآمینیداز می باشند (با همگلوتینین می چسبند)

(۴) **Ciliostatic substances**: بعضی از آنها سیلیاها را فلج می کنند مثل باسیل سیاه سرفه (**B.pertusis**) و **H.influenza**

(۵) گاهی باکتری ها خودشان مکانیسمی برای ورود به سیستم ریوی ندارند؛ صبر می کنند عفونت ویروسی سیستم ایمنی را ضعیف کند

عفونت ثانویه ایجاد کنند (**After viral infections**) مثل

Staphylococci spp. S.pneumonia

(۶) **Escape phagocytosis**: مانند **M.tuberculosis** که می تواند از سیستم ایمنی فرار کند. برای این که فاگوزوم عملکرد داشته باشد باید یکسری آنزیم هایی ترشح کند، میکوباکتریوم مانع اتصال فاگوزوم به لیزوزوم می شود.

(۷) **Depression of cellular immunity**: افرادی که سیستم ایمنی سلولی ضعیفی دارند مثل افراد دارای **HIV** مستعد



پارت ۱ ⇨ ویس ⇨ پارت ۲

ورود و انتقال میکروبها از طریق دستگاه گوارش

میکروب ها می توانند از طریق سیستم گوارش بیماری زایی کنند یکی از مکانیسم هایی موجود، تولید **Toxin** است. استافیلوکوکوس اورئوس (انترتوکسین) مسمومیت غذایی ایجاد می کند. بعضی از باکتری ها می توانند اگر توتوکسین تولید کنند مثل ویبریولا یا انواعی از **E.coli** که باعث دفع آب از روده شده و ایجاد اسهال آبکی کرده که در صورت عدم پیشگیری می تواند کشنده باشد. برخی از باکتری ها حالت تهاجمی داشته و موجب اسهال خونی می شوند (رویت خون در مدفوع) مانند **shigella**, سالمونلا و کمپیلوباکتر.

بعضی از باکتری ها می توانند از طریق سیستم گوارش وارد خون شوند و بیماری سیستمیک ایجاد کنند مثل حصبه (**S.typhi**). بیماری قارچی افرادی که نقص سیستم ایمنی ندارند، نسبتا خفیف می باشد، مانند عفونت پوستی قارچی. اما عفونت های قارچی عمقی (**deep**) معمولا در افرادی که دارای ضعف ایمنی می باشند، دیده می شود، مانند عفونت کاندیدیایی، که در افراد با ایمنی ضعیف، موجب بروز کاندیدیا زیس می شود. بعضی از تک یاخته ها (**protozoa**) ایجاد **Cyst** می کنند؛ مانند ژیا ردیا لامبلیا (**G.lambliia**) که نسبت به اسید معده مقاوم بوده و می تواند به روده برسد، **Cryptosporidia** که وارد انتروسیست شود (اسلاید: **cystiCryptolysos: E.histolytica**). باکتری ها می توانند اسپور (فرم مقاوم) ایجاد کنند، آسیب هیستولیتیکا نیز می تواند سلول های انتروسیست را کشته و وارد بدن شود. در بیماری های ناشی از کرم ها، تعداد آنها مهم است؛ اگر تعداد کم باشد، ممکن است علائم بالینی چندانی وجود نداشته باشد، اما اگر تعداد زیادی کرم قلاب دار در روده باشد (مثلا ۱۰۰ عدد) فرد روزی 100cc خون از دست داده و دچار آنمی می شود. **Diphyllobothrium**، ویتامین **B12** بدن را مصرف کرده و فرد دچار کمبود **B12** می شود. اغلب، کرم های قلاب دار آنمی ایجاد می کنند. بعضی از کرم ها از دستگاه گوارش به نقاط دیگر می روند، مانند تریشینلا که در بافت ماهیچه ایجاد بیماری می کند، یا

پگونه میکروب ها در بدن کسترش پیدا می کنند؟

Spread and dissemination of microbes

❖ confined to the lumen: در همان محلی که هستند باقی می مانند. ویبریکلرا وقتی از سیستم گوارشی وارد شد به تعداد کافی به روده رسید لزومی ندارد جایی دیگری برود به brush border می چسبد و باعث تغییر سطح CAMP شده که باعث دفع آب و الکترولیت از روده می شود. وارد اپی تلیال گوارشی و گردش خون نمی شود.

❖ Adhere to or proliferate on or in Epithelial cells: بعضی از قارچ ها مثل درماتوفیت ها (قارچ های پوستی) و یا Hpv (داخل اپی تلیوم سرویکس می شود)

❖ invasive by virtue of their lytic Enzymes: به سطوح پایین تری می روند (مثلا استرپتوکوک و استافیلوکوک به علت هیالورونیدازی که دارند می توانند پوست را تخریب کرده و با زیر پوست انتشار پیدا کنند). به علت تهاجمی که ایجاد می کنند این قابلیت را دارند که به سیستم خونی و لنفاوی دسترسی بیابند و در بدن پخش شوند.

❖ کلونیزه شدن باکتریها در محلی دورتر از محل ورود به علت باکتری میای خونی و یا لنفی

در خون

(۱) عامل عفونت در مایع خون آزاد است (free)؛ مثل بعضی ویروس ها، بیشتر باکتری ها و قارچ ها، بعضی تک یاخته ها و همه کرم ها
(۲) عوامل میکروبی داخل سلول های خونی هستند (within host cells) مثل HIV داخل لنفوسیت ها و ماکروفاژها، HSV (داخل گلبول های خونی)، عامل مالاریا هم داخل RBC هم در مایع خون دیده می شود، مایکوباکتريا، (لیشمانیا و توکسوپلازما در لکوسیت)، colorado tick fever virus این ها از طریق خون به یک مکان ثانویه رفته و آنجا می توانند ایجاد عفونت کنند. یعنی محل ورود میکروب با محل ایجاد عفونت متفاوت است؛ مثلا آبله مرغان^۱ از طریق تنفسی وارد بدن می شود ولی تظاهرات آن روی پوست است. سرخک^۲ از راه تنفسی وارد شده اما بیشتر، بثورات پوستی می دهد. پولیوویروس از طریق سیستم گوارشی خورده می شود اما تظاهرات آن در سیستم عصبی است مثالهایی دیگر از این دست عوامل: varicella zoster و Sch.mansoni rabies

عفونت های باکتریایی و قارچی هستند. مثل نوموسیستیک ژيروويكي (p.jiroveci) یا Aspergillus
(۷) Growth requirements: گاهی شرایط خاصی برای رشد احتیاج دارند مانند رینوویروس برای رشد در upper respiratory نیاز به دمای 33°C دارد مثل بینی

سیستم اوروژنیتال

مکانیسم های دفاعی

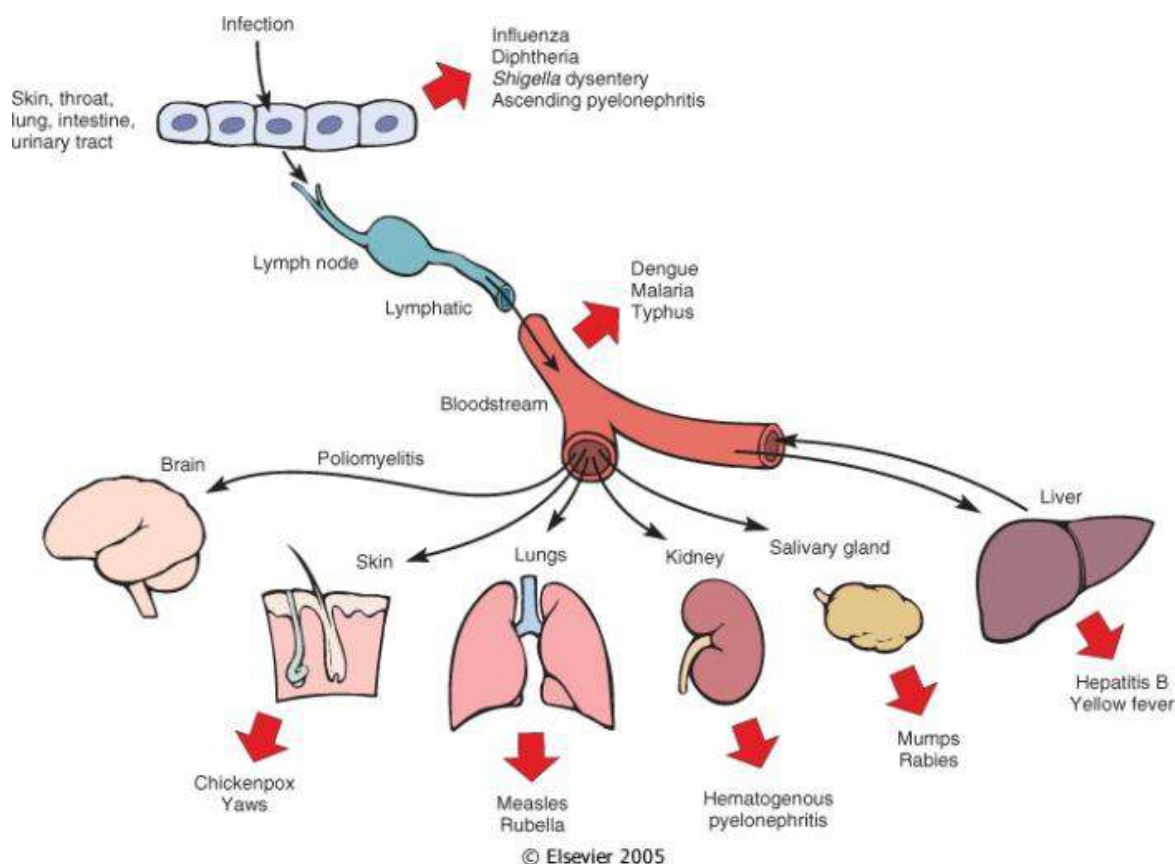
۱. regular flushing دفع روزانه ادرار. باقی ماندن ادرار در بدن، فرد را مستعد عفونت می کند.
۲. Anatomy در آقایان طول مجرای ادراری طولانی تر است اما در خانم ها ۵cm بوده و با بیرون فاصله کمتری دارد بنابراین بیشتر مستعد عفونت اند.
۳. low pH of vagina از زمان بلوغ یا یائسگی pH واژن اسیدی است که مانع رشد بسیاری از ارگانیسم ها می شود. مصرف آنتی بیوتیک اگر pH واژن را به هم بزند فرد را مستعد ابتلا به عفونت می کند، زیرا فلور نرمال آن ناحیه از بین رفته است.

مکانیسم های ایجاد بیماری در سیستم اوروژنیتال

- ❖ Attachment: می توانند به سیستم اوروژنیتال بچسبند. (E.coli - gonococci)
- ❖ obstruction of urinary flow/reflux: انسداد در مجرای ادراری مانند بچه هایی که ممکن است نواقصی مادرزادی داشته باشند مثلا در مجرای ادراری (آناتومیکی) دریچه دارد که مانع دفع درست ادرار می شود. انسداد ممکن است به علت سنگ باشد. همگی این ها فرد را مستعد می کند.
- ❖ Antibiotics: مثلا خانم هایی که آنتی بیوتیک مصرف می کنند، لاکتوباسیل که pH واژن را اسیدی می کند از بین می رود و مستعد عفونت های شدیدتر می شوند.
- ❖ Attaching to cervical or vaginal wall: عفونت ویروسی Hpv و یا باکتری اسپیروکت تریپونماپالیدوم برای ایجاد عفونت سرویکس نیاز به حرارت و رطوبت دارند که ناحیه تناسلی خانم ها برایشان مناسب است.

^۲ measles

^۱ chicken pox



© Elsevier 2005

فرزندش ہم ممکن است مبتلا شود۔ عفونت چشمی کلامیدیا ہے، یا گونو کوکے۔

۳) از راه شیر مادر مثل HTLV-1، HBV، CMV (ایجاد لوسمی لنفوم)، HIV، مادر آلوده نباید شیر خودش را به بچه بدهد.

رها شدن میکروبها از بدن و انتقال میکروبها

۱. بعضی از اشکال میکروب‌ها فرم مقاوم هستند؛ مثلاً در مورد تک یاخته‌ها Cyst ها فرم مقاوم هستند. در باکتری، اسپورشان مقاوم است، در کرم‌ها تخم‌شان مقاوم است. فردی که عفونت دارد می‌تواند عفونت را از طرق زیر پخش کند:
۲. skin shedding دفع از طریق پوست، لایه‌های پوست که هنگام نوسازی می‌ریزند، اگر فردی کنارش باشد ممکن است به آن آلوده شود یا در محیط پخش شود.
۳. sneezing و coughing سرفه و عطسه کردن
۴. voiding of urine or feces (دفع)
۵. ناقل‌ها مثل حشرات و عنکبوتیان insect vectors
۶. sexual route: تماس جنسی
۷. talking و kissing موقع صحبت قطرات بزاق پخش شود مثل mumps virus (اوریون)، CMV، EBV
۸. fecal oral route راه مدفوعی دهانی مثل HEV (هپاتیت‌ها)، HAV، روتاویروس (اسهال در کودکان) و پولیوویروس

۳) عفونت‌های منتقله از راه‌های عمودی (vertical transmission؛ یعنی انتقال عفونت از مادر به فرزند در حالی که انتقال افقی (horizontal) فرد به فرد است:

❖ مادری که حامله است ممکن است در دوران بارداری جنینش دچار آلودگی شود. این آلودگی ممکن است از طریق ۱- سیستم گردش خون باشد یا ۲- از راه ascending مجاری تناسلی از پایین جفت را عفونی کرده و وارد بدن جنین شده باشد. the placental-fetal route.

نتایج حاصله در نهایت

الف- Stillbirth and premature بعضی از این عفونت‌ها ممکن است باعث زایمان زودرس یا زایمان بچه مرده شوند. (مرگ جنین و مرده زایه)، مثل مایکوپلازما

ب- maldevelopment of the fetus باعث سندروم‌هایی می‌شود، که ایجاد ناهنجاری در جنین می‌کند. مثلاً مادری که روبلا یا سفلیس می‌گیرد جنین ممکن است دچار ناهنجاری شود.

❖ هنگام زایمان، جنین دچار عفونت شود مثلاً مادری که ناحیه تناسلی اش، به گونوکوک یا کلامیدیا اگر زایمان طبیعی بکند

❖ چون یکسری از بیماری های STD ایجاد خراش یا زخم در پوست می کنند شانس ابتلا به عفونت دوم هم در این افراد بیشتر است. خیلی احتمالش بالا است کسی که یک نوع STD دارد STD دیگری نیز داشته باشد مثلا اگر سفلیس دارد چون زخم ایجاد کرده ممکن است STD دیگری هم داشته باشد. (additional STD)

❖ اگر مادری بیماری STD داشته باشد ممکن است در طول حاملگی، فرزندش را نیز مبتلا کند. بیشتر هنگام زایمان طبیعی مانند C.trachomatis. از راه خونی هم می تواند منتقل کند مانند سفلیس.

سایر مثال ها: HIV, HSV

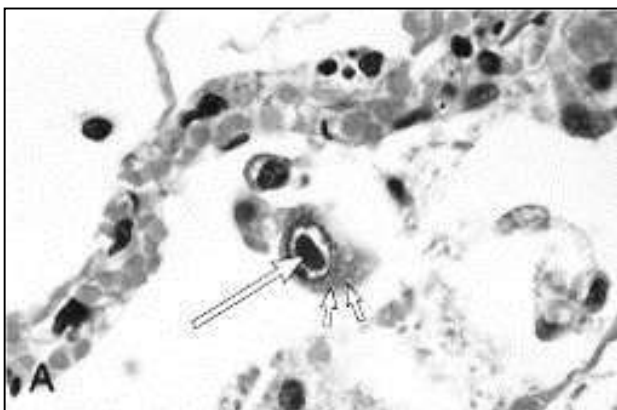
از مادر باردار باید تست گرفته شود تا اگر مبتلا بود برای بچه اقدامات لازم انجام شود تا مبتلا نشود. مادری که HIV دارد، بدون درمان جنینش ۲۵٪ شانس ابتلا دارد ولی اگر دارو مصرف کند شانس ابتلا نوزاد به ۲٪ می رسد. تا این جا مربوط به جلسه ی پیش بود! 😊😊 که فرصت نشد دفعه ی قبل بگیم!!

کوئیز:

۱- به چه علتی پریون ها رو جزو عوامل عفونی طبقه بندی می کنیم؟ چون اگر در کنار پروتئین نرمال قرار گیرد آن را هم غیر طبیعی کرده و فاکشنش فور را از دست می دهد.

۲- عامل بیماری کولیت سورو ممبران چیست؟ آنتی بیوتیک مصرف کردیم فلور نرمال از بین رفته و باکتری های دیگری مانند کلوستریدیوم دیفیسیل رشد کرده اند.

۳- در تصویر فلش پی را نشان می دهد؟



۹. بعضی از کرم ها یا میکروب ها می توانند سطح پوست را سوراخ کنند (larval penetration of skin) مانند کرم های قلاب دار، شیسستوزوما، استریپتوکوک و استافیلوکوک به خاطر هیالورونیدازی که دارند.

۱۰. Through blood and blood products فراورده های خونی و خون؛ مثلا چند سال پیش فراورده های خونی آلوده، وارد کشور شده بود و عده ای بیمار شدند. پس باید کنترل شوند. با این که احتمال سرایت عفونت در آن ناچیز است به خصوص در مورد بیماری هایی که دوره نهفته window period دارند که در آن دوره با هیچ تستی قابل تشخیص نیست. چون ممکن است نه Ag و نه Ab + باشند. پس تجویز خون بدون اندیکاسیون نباید صورت بگیرد. مثال: HIV, HCV, HBV

۱۱. بعضی از بیماری های زونوتیک (Zoonotic) هستند؛ یعنی از طریق ارتباط با حیوانات به ما منتقل می شوند.

❖ ارتباط مستقیم مانند Listeriosis در افرادی که با گاوها سروکار دارند.

❖ ارتباط غیر مستقیم ← خوردن گوشت حیوان آلوده مانند ترشیا، کرم کدو گاو و خوک (تنیا سولیوم ساژیناتا)

۱۲. form animals by vectors مانند بیماری لایم (Lyme) که از طریق کنه منتقل می شود.

۱۳. Sexual route: HPV (پاپیلوما ویروس) مرتبط با سرطان دهانه ی رحم، HSV (هرپس سیمپلکس)، HIV, HBV T.Pallidum (عامل سفلیس)، نوکاردیا گنوره آ، کاندیدیا، کلامیدیا تراکوماتیس Chlamydia trachomatis (تک یاخته)، تریکوموناس Phethrius pubis (شیشک عانه)

sexually transmitted infections

گروه های در معرض خطر: افراد جوان و نوجوان، افراد Homo sexual، افراد bisexual، افرادی که مواد مصرف می کنند (عدم کنترل روی رفتار)، sexual abuse.

جاهایی از بدن که مبتلا می شوند: Vagina, Cervix، پیشابراه، رکتوم، اورال فارنکس

خصوصیات بیماری STD:

❖ absence of symptoms به خصوص در آقایان به خصوص خودش ممکن است علامتی نداشته باشد اما شریکش علائم را نشان دهد.

روی T Cell ها و ماکروفاژها گیرنده دارد. در T cell ها ۲ رسپتور و در ماکروفاژها ۱ رسپتور دارد.

- ❖ CD4 on T Cell
- ❖ CXCR4 on T Cell (chemokine receptor)
- ❖ CCR5 on macrophages (chemokine receptor)

✓ رینوویروس به ICAM1 متصل می شود (ICAM1 رسپتور LFA-1 (اینترگرین سطح لنفوسیت) بوده که برای مهاجرت سلول های ایمنی به سمت عامل میکروبی بود)

✓ ویروس آنفلانزا از طریق همگلوتینین می چسبد به سیستم ریوی و وارد آن شده و فعال می شود خاصیت چسبندگی به اپی تلیوم مجاری ریوی دارد. پروتئازهای سلول های ریوی میزبان، همگلوتینین را می شکنند و سبب فعال شدن آن می شوند.

▪ نسخه برداری:

virus C: مبتلا کردن سلول های الیگودندروگلیا (oligodendroglia). چرا سلول دیگری را مبتلا نمی کند؟ چون این سلول ها viral Enhancer و promoter DNA Sequences دارند. این سلول ها از ژن ویروس نسخه برداری می کنند.

▪ physical barriers

انتروویروس ← روده مناسب است.

رینوویروس ← دمای 33°C upper respiratory track

مکانیسم های ایجاد آسیب توسط ویروسها

❖ lysis of host cell: سلول را می کشند مثل آنفلانزا، تب زرد، پولیوویروس، ویروس هایی این سلولی که می کشند ممکن است سلول همان بافتی باشد که دچار آسیب شده یا اینکه از تخریب یک بافت، بافت دیگری آسیب ببیند. مثلا پولیوویروس سلول عصبی را لیز می کند اما اثرش را در ماهیچه می گذارد زیرا denervation صورت می گیرد و عصب رسانی به عضله صورت نمی گیرد.

❖ Immune cell mediated killing: سیستم ایمنی برای کشتن ویروس فعال می شود اما فعالیت آن به بدن خود فرد آسیب می رساند.

➤ HBV ← وارد کبد ← فعال شدن FAS ligand روی CTLs و FAS R روی هپاتوسیت ها ← آپوپتوز و تخریب سلول های

انکلوژیون باری. CMV است که هم اینکلوژن سیتوپلاسمی دارد هم اینکلوژن هسته ای دارد و نمایی شبیه چشم بغد ایجاد کرده است. فور ویروس را نمی بینیم برای اثبات می توان از میکروسکوپ الکترونی یا تست های اسید نوکلئیک مثل PCR، یا پک کردن آنتی بادی در خون استفاده کرد.

پاتوژنسیته (بیماری زایی) یک میکروب بستگی به:

۱- قدرت بیماری زایی آن Virulence

۲- میزبان آن Host

۳- Location مکان آن دارد. در بعضی جاها ایجاد بیماری نمی کنند، مثلا انواع خاصی از E.Coli هست که در روده ایجاد بیماری نمی کند اما اگر وارد سیستم ریوی شود عفونت ایجاد می کند.

چگونه میکروارگانیزم ها باعث ایجاد بیماری می شوند؟

- ۱- مستقیما باعث مرگ سلولی Directly
- ۲- تولید Toxin یا آنزیم که باعث تخریب می شوند
- ۳- فعال شدن سیستم ایمنی خود میزبان به خودش آسیب می رساند در مواجهه با آن عامل عفونی Immune-mediated mechanism.

Viral Infection

ویروس ها تروپیسم دارند ← به بافت یا ارگان خاصی تمایل دارند.

علت آن چیست؟

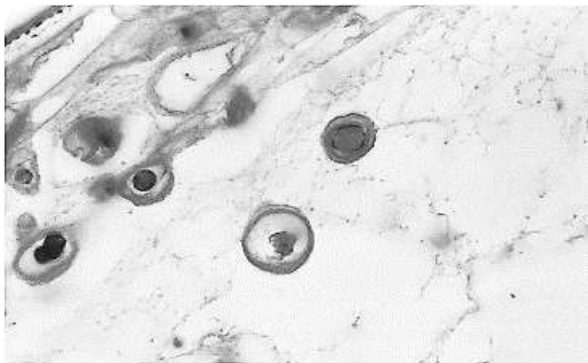
- ۱- در سلول میزبان رسپتور برای ویروس وجود دارد: Host cell receptor for the virus
- ۲- آن بافت حاوی فاکتورهای نسخه برداری باشد که بتواند از ژن ویروسی نسخه برداری کند: Cellular transcription factors
- ۳- شرایط فیزیکی بافت مناسب باشد مثلا دمای مناسبی دارد، PH مناسب.

مثال هایی از تروپیسم ویروسی

▪ گیرنده:

✓ یکی از مهم ترین مثال های تروپیسم برای رسپتورهای HIV است. HIV گلیکوپروتئین روی سطح سلولی اش دارد به نام gp120 که

❖ گاهی اوقات عفونت‌های ویروسی نیز در تست سرطان دیده می‌شود. مثلاً در آلودگی با HSV سلول‌های چند هسته‌ای و انکلوژیون‌های هسته‌ای در آن دیده می‌شود.



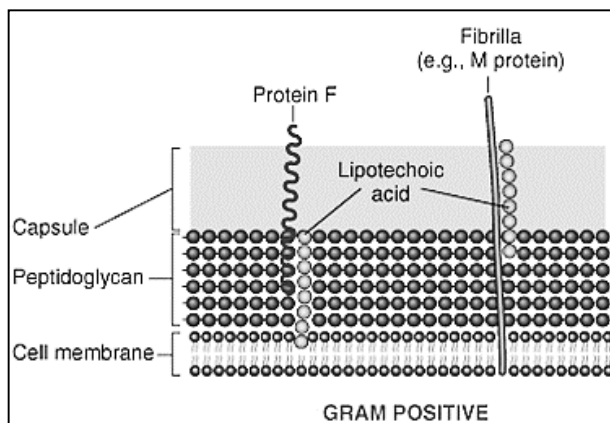
در شکل بالا، ویروس به رستپور سلول وصل شده و در داخل سلول، اجسام انکلوژیونی دیده می‌شود. این ویروس سلول را به طور کامل اختیار خود گرفته و در حال ساخت پارتیکل‌های ویروسی جدید است که این پارتیکل‌ها در نهایت از سلول خارج شده و به سلول آسیب می‌رسانند. این پارتیکل‌ها می‌توانند باعث ایجاد لیز سلولی یا سرطان شوند و یا از ATP سلول استفاده کنند.

باکتری‌ها

مکانیسم آسیب‌زایی باکتری‌ها:

❖ بعضی‌ها قدرت چسبندگی دارند، این‌ها شانس ورود به بدنشان زیاد است. اما این قدرت چسبندگی از چه طریقی به وجود می‌آید؟
جواب:

- فیبریل: بیشتر در گرم مثبت‌ها وجود دارد. فیبریل ۳ قسمت دارد: لیپوتیکوئیک اسید، پروتئین M و پروتئین F.



- پیلی یا فیمبریا: بیشتر در گرم منفی‌ها وجود دارد. فیمبریا دو قسمت دارد که قسمت پایینی (ساقه یا Stock) در همه

کبدی (تا حدودی ویروس مهار می‌شود البته) ← علائم هپاتیت

➤ RSV ← respiratory syncytial virus ورود به بدن ←

ترشح IL4 و IL5 برای دفع ویروس ←

➤ mast cell and eosinophile activation ← تنگی

مجاری هوایی wheezing and asthma

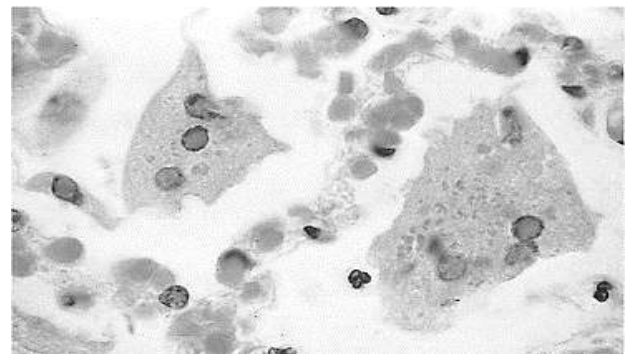
❖ بعضی از ویروس‌ها آپوپتوز را افزایش می‌دهند، مثل HIV و آدنو ویروس. اما بعضی از ویروس‌ها نیز آپوپتوز را کم می‌کنند و در نتیجه، تزايد سلولی را زیاد می‌کنند؛ مثل هپاتیت B و EBV.

❖ بعضی دیگر از ویروس‌ها نیز به صورت مستقیم باعث افزایش تزايد سلولی می‌شوند، مثل EBV، HBV، HPV، HTLV-1.

استاد در اینجا دارند میفرمایند که این فصل رو دوست ندارند. همچنین میفرمایند که پیزهای ریز رو زیاد نمیخوان از ما ولی پیزای معروفو باید برونین مثل اینکه EBV باعث ایبار لنفوم می‌شود. ادامه:

❖ بعضی از ویروس‌ها مانع سنتز DNA یا RNA می‌شوند، مثل پولیوویروس.

❖ بعضی دیگر به غشای سلول آسیب می‌رسانند و باعث می‌شوند چند سلول به هم وصل شده و ایجاد سلول غول‌آسای چند هسته‌ای می‌کند؛ مثل سرخک، HIV، HSV.



❖ بعضی باعث تخریب سلول‌هایی می‌شوند که در سیستم ایمنی دخیل‌اند، مثلاً HIV یا EBV (باعث تخریب سلول‌های لنفوسیت B می‌شود).

تست تشخیص سرطان رحم: از دهانه رحم نمونه‌ای تهیه شده و روی لام کشیده می‌شود. سپس سلول‌ها رنگ‌آمیزی شده و زیر میکروسکوپ بررسی می‌شوند تا اگر ضایعه پیش سرطانی وجود دارد سریع‌تر تشخیص داده شود.

رِسپتور CR3 روی ماکروفاژ وصل شده و وارد سلول ماکروفاژ می شود. همانطور که گفته شد، این باکتری در داخل ماکروفاژ از اتصال فاگوزوم به لیزوزوم جلوگیری می کند و جلوی هضم را می گیرد.

مکانیسم بقای باکتری های داخل سلول در داخل سلول: بعضی باکتری ها مثل شیگلا یا E.coli سلول را لیز کرده و سریع وارد سلول بعدی می شوند و دوباره سلول بعدی را لیز می کنند و الی آخر. این باکتری ها در داخل سلول، از مواد داخل سلولی استفاده می کنند و مشغول تکثیر و تزايد خودشان می شوند. (رایبِنز: شیگلا و E.coli تولید پروتئین میزبان را مهار می کنند). باکتری دیگر لیستریا مونوسایتوژن است که ایجاد لیستریوز می کند. این باکتری داخل ماکروفاژ می روند و این بار برخلاف TB، اتفاقاً فاگولیزوزوم هم تشکیل می شود؛ اما باکتری فاگولیزوزوم را سوراخ می کند (رایبِنز: از طریق لیستریولایزین O و دو فسفولیپاز) و از آن خارج می شود.

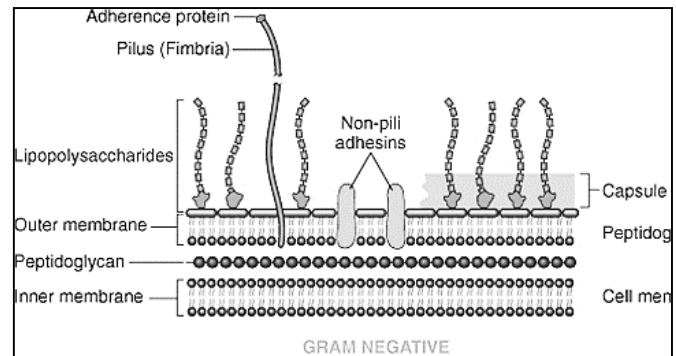
توکسین ها

هر ماده ای که از باکتری ها خارج شود و باعث ایجاد تخریب و آسیب به بافت شود. این توکسین می تواند اندوتوکسین باشد یا اگزوتوکسین:

اندوتوکسین (LPS): جزئی از خود باکتری هاست (لیپوپلی ساکراید باکتری). این جزء، فقط در باکتری های گرم منفی دیده می شود. لیپوپلی ساکراید یک بخش لیپیدی به نام لیپید A و یک بخش ثابت پلی ساکرایدی و یک قسمت متغیر پلی ساکرایدی دارند (O Antigen) که در باکتری های مختلف، متفاوت است. اندوتوکسین به CD14 که روی ماکروفاژ، نوتروفیل و مونوسیت ها (لکوسیت ها) وجود دارد، وصل می شود یا اینکه TLR ها را تحریک می کند (رایبِنز: کمپلکس اندوتوکسین CD-14 به TLR-4 متصل شده و پاسخ های التهابی را آغاز می کند). و به این ترتیب موجب واکنش سیستم ایمنی بدن و ترشح سایتوکاین های مختلف می شود. سایتوکاین هایی از جمله IL-1، TNF و IL-12 ترشح شده و باعث ایجاد علائم تنفسی (Respiratory Distress Syndrome)، DIC^۴ و شوک سپتیک می شود.

نکته: اگر اندوتوکسین به میزان کم وارد بدن شده باشد، اثر خوبی دارد و باعث فعال شدن سیستم ایمنی می شود؛ اما اگر مقدارش زیاد باشد،

باکتری ها یکسان است، اما قسمت سر آن (Adherence Protein) متغیر بوده و تعیین می کند که کدام باکتری به کدام بافت متصل شود.



- ❖ بعضی ها که قدرت تهاجم دارند و می توانند سلول را تخریب کنند و وارد قسمت های زیرتر خودشان شوند.
- ❖ برخی توکسین تولید و ترشح می کنند.

جزایر پاتوژنسیته^۳: وقتی باکتری ها به تعداد کم وجود دارند، ممکن است که یک سری از ژن هایشان که قدرت بیماری زایی دارند فعال نباشند؛ اما وقتی به صورت کلنی باشند، این ژن های بیماری زا فعال شده ایجاد جزایر پاتوژنسیته و در نتیجه باعث ایجاد بیماری می شوند.

باکتری ها به دو دسته داخل سلولی و خارج سلولی تقسیم می شوند:

داخل سلولی

باکتری داخل سلولی، می تواند داخل سلول اپی تلیال باشد، داخل ماکروفاژ باشد یا داخل هر دو. مایکوباکتریوم لپری و TB باکتری هایی هستند که داخل ماکروفاژ قرار می گیرند. از باکتری هایی که داخل سلول اپی تلیال قرار می گیرند نیز می توان به شیگلا اشاره کرد که داخل سلول های اپی تلیال روده قرار می گیرد. E. coli ها دو دسته اند، آن هایی که ایجاد اسهال خونی می کنند و آن هایی که ایجاد اسهال آبکی می کنند. آن هایی که ایجاد اسهال خونی می کنند، از دسته باکتری های داخل سلولی اپی تلیالی هستند. سالمونلا تایفی می تواند هم داخل سلول اپی تلیال قرار بگیرد و هم داخل سلول ماکروفاژ دیده شود.

مکانیسم ورود باکتری های داخل سلولی به سلول: این باکتری ها دقیقاً از همان مکانیسم هایی استفاده می کنند که سیستم ایمنی با استفاده از آن ها سعی در دفعشان دارد. به عنوان مثال، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، وقتی اپسونین (C3b) رویش قرار می گیرد، به راحتی به

^۴ Disseminated intravascular coagulation

^۳ Pathogenicity Island

ایجاد می کنند. (رابینز: دسته ی دیگری از اگزوتوکسین ها انتروتوکسین نام دارند که اثرات مختلف گوارشی به جای می گذارند).

Biofilm: در جاهایی که هر دو سطح مایع و جامد را با هم داریم مثل دریچه های قلب (جایی که دریچه باشد، یک سطح جامد (خود دریچه) با یک سطح مایع (خون) دائما در تماس است ، دیده می شود. این ها، جاهای بسیار مناسبی برای تجمع باکتری ها هستند. باکتری ها که تجمع پیدا کنند، همانطور که گفته شد، جزایر پاتوژنسیته شان فعال شده و باعث ایجاد بیماری می شوند. به همین دلیل کلونی هایی که روی دریچه های قلبی به وجود می آیند، بسیار ویروالانت هستند. این کلونی ها حتی ممکن است ژن های مقاومت به آنتی بیوتیکشان نیز فعال شود. این نوع از تجمعات باکتری های مقاوم، Biofilm نامیده می شود.

سیستم ایمنی علیه بدن (اثرات زیان بار پاسخ ایمنی میزبان)

گاهی سیستم ایمنی هومورال علیه بدن فعال می شود و گاهی سلولار: **سلولار:** قبلا در رابطه با آن صحبت شده؛ مثل بیماری گرانولوماتوز که وقتی سلول های ایمنی سعی می کنند گرانولومای مربوط به TB را نابود کنند، بافت ریه آسیب می بیند. مثال دیگر هم می توان به هپاتیت B اشاره کرد.

همورال: مثلا تب روماتیسمی؛ حتما شنیده اید که می گویند وقتی یک گلودرد چرکی گرفتین، اول پنی سیلین بزنید. علتش این است که آنتی بادی که علیه M Protein استرپتوکوک پیوژن تولید می شود، واکنش متقاطع دارد با پروتئین های دریچه های قلبی و ممکن است باعث آسیب به آن ها شود.

گاهی نیز اتصال آنتی ژن به آنتی بادی، باعث ایجاد کمپلکسی می شود که این کمپلکس در بعضی از عروق، مثل عروق کلیوی رسوب می کند. مثالی که می توان برای این حالت برشمرد گلو مرونفریت چرکی استرپتوکوکی (PSGN)^۵ است. در بخش کلیه، بچه هایی را خواهید دید که یک گلودرد چرکی گرفته اند و ۱۰ روز بعد مشکل کلیه پیدا کرده اند. البته این بیماری خود محدودشونده است.

باعث ایجاد واکنش های شدید، از جمله انعقاد در عروق خونی خواهد شد.

اگزوتوکسین: پروتئین هایی هستند که از باکتری ترشح می شوند و باعث ایجاد تخریب می شوند. هم از گرم منفی ها و هم از گرم مثبت ها ترشح می شود و انواع مختلفی دارد؛ از جمله: پروتاز، هیالورونیداز، کوآگولاز، فیبرینولیزین، لسیتیناز و... این توکسین ها به لحاظ ساختاری دارای یک Active Site یا جایگاه فعال و یک جایگاه Binding یا اتصالی دارند. با قسمت B، به سلول می چسبند و بعد این قسمت جدا شده (رابینز: زیر واحد A را به داخل سلول منتقل می کند) و قسمت A عملکرد خود را نشان می دهد.

برای مثال، می توان به اگزوتوکسین کورینه باکتریوم دیفتری اشاره کرد که قسمت Active توکسین آن، EF2 Elongation Factor (EF) را که در سنتز پروتئین نقش دارد، غیرفعال می کند. همین Active site در سایر باکتری ها، کار متفاوتی انجام می دهد؛ مثلا ویبریولا و بعضی از E.coli ها که اسهال آبکی ایجاد می کنند، با افزایش سطح CAMP باعث ایجاد اسهال می شوند. (رابینز: توکسین سیاه زخم دو زیر واحد متفاوت A ، فاکتور ادم و فاکتور کشنده دارد، که بعد از اتصال به زیر واحد B وارد سلول شده و اثرات پاتولوژیک خود را اعمال می کنند).

استاد یک بار دیکه تاکید می کنند: خیلی حفظیه این فصل

نوروتوکسین ها، اگزوتوکسین هایی هستند که باعث نقص در عملکرد نوروترنسمیترها می شوند، مثل کلستریدیوم بوتولینیوم و تتانی که جفتشان ایجاد فلج می کنند. بعضی دیگر از اگزوتوکسین ها ایجاد Rash های پوستی می کنند؛ مثلا کسی که دچار استرپتوکوک پیوژن شود، به بیماری مخملک دچار شده و Rash هایی در سطح پوست ایجاد خواهد شد.

Super Antigen: این آنتی ژن ها به صورت Mass و توده ای سیستم ایمنی را فعال می کند؛ (تعداد زیادی از کلون های لنفوسیتی را فعال می کنند) به همین دلیل پاسخ بدن بسیار شدید است. در این حالت Leak مویرگ ها و حتی شوک در بدن را خواهیم داشت. (رابینز: مثل توکسین های استرپتوکوک و استافیلوکوک که TSS (سندروم شوک توکسیک)



چگونگی فرار میکروب‌ها از سیستم ایمنی

سیستم ایمنی محفوظ باقی می‌ماند. مالاریا نیز که شیذونت‌هایش در داخل کبد تزايد پیدا می‌کند، سریع به خون می‌ریزند و فرصت کافی برای اینکه سیستم ایمنی آن‌ها را مهار کند، وجود ندارد.

- گاهی اوقات دور این عوامل عفونی سیستم‌هایی به وجود می‌آید که سیستم ایمنی نمی‌تواند روی آن‌ها اثری داشته باشد؛ مثل کرم‌ها.
- بعضی وقت‌ها هم آنتی‌ژن‌ها به صورت نهفته باقی می‌مانند و بروز پیدا نمی‌کنند و سیستم ایمنی آن‌ها را نمی‌شناسد.
- بعضی دیگر از میکروب‌ها خودشان را با پروتئین‌های میزبان می‌پوشانند.

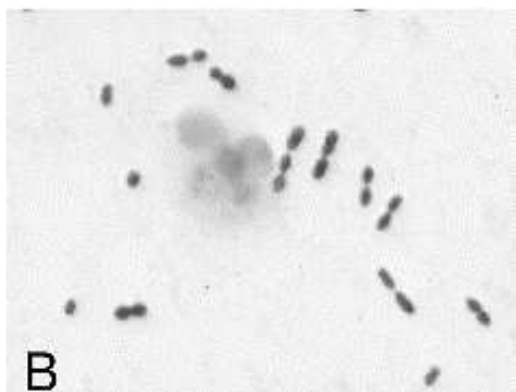
رایبیز: بعضی باعث مهار بروز MHC و عرضه آنتی ژن می‌شوند.

در واقع این مهمه که ما از روی نوع عفونت‌هایی که این افراد می‌گیرند، حدس بزنیم کدام سلول یا کدام مکانیزم سیستم ایمنی مشکل دارد. مثلا افرادی که آنتی بادی سازیشان مشکل دارد، بیشتر عفونت‌های باکتریایی خارج سلولی می‌گیرند؛ مانند پنوموکوک یا برخی ویروس‌ها. افرادی که سلول T آن‌ها مختل است، بیشتر عفونت باکتریایی داخل سلولی و ویروسی می‌گیرند. آن‌هایی که سیستم کمپلمانشان خراب است، بیشتر عفونت‌هایی با باکتری کپسول دار می‌گیرند، مانند هموفیلوس آنفولانزا، نایسریا پنوموکوک. اونهایی که نوتروفیل‌هایشان مشکل دارد با استاف طلائی، قارچ‌ها و بعضی از گرم منفی‌ها عفونت می‌گیرند. پس وقتی یک فردی را می‌بینیم که عفونت‌های مکرر قارچی می‌زند، زخم‌های پوستی دارد و بعد از کشت متوجه شدند استاف طلائی است، می‌توانید حدس بزنید که نوتروفیل آن‌ها مشکل دارد. یک کسی که مرتب پنومونی پنوموکوکی می‌گیرد این فرد احتمالا کمپلمانش مشکل دارد. گاهی اوقات نیز ارگان‌هایی از بدن مشکل دارند که ما مستعد عفونت می‌شویم؛ مثلا فردی که سیستم فیبروزیس دارد یک اختلالی در کانال‌های یونی‌اش مثل کلر ایجاد شده است و خیلی مستعد عفونت با سودومونا ایروژینوزا یا استاف طلائی یا بولخوریا است.

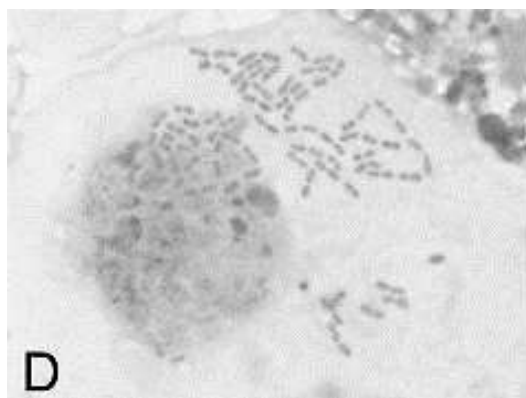
افرادی که HIV دارند مستعد عفونت‌هایی مثل کریپتوکوکوس ژیروکس و هرپس ویروس ۸ هستند. فردی که سوختگی دارد، لایه اپیتلیوم پوستش از بین رفته است؛ اپی تلیوم پوست جزو سیستم ایمنی ذاتی بدن است پس این فرد هم ضعف ایمنی دارد و در این افراد، عفونت سودومونایی خیلی شایع است. افرادی که سوء تغذیه دارند یا پیرند یا داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی مصرف میکنند نیز سیستم ایمنی ضعیفی دارند. افرادی که سیستم ایمنی آن‌ها مشکل داره وقتی از بافتشون که دچار عفونت شده لام تهیه می‌کنیم و زیر میکروسکوپ

- بعضی‌ها اصلا در معرض سیستم ایمنی قرار نمی‌گیرند، مثلا عفونتی که در سطح پوست قرار دارد و وارد بدن نشده، اصلا سیستم ایمنی نمی‌تواند با آن کاری داشته باشد؛ مثلا کلستری‌دیوم دیفیسیل در داخل روده توکسین خود را ترشح می‌کند یا مثلا پاکس وپروس ایجاد عفونت پوستی می‌کند و چون وارد بدن نمی‌شود، سیستم ایمنی کاری به آن ندارد.
- بعضی‌ها آنتی‌ژن‌هایشان را تغییر می‌دهند؛ مثل شیتستوزوما (رایبیز: اسپروکت، بوریلیا و تریپانوزوما)، آنفلوانزا (به دلیل بازآرای ژنی)، HIV (پس از هر نسخه برداری، تغییراتی در نسخه برداری ایجاد می‌شود و نسخه جدید، نسبت به نسخه اصلی وفاداری ندارد)
- بعضی‌ها نسبت به سیستم ایمنی ذاتی مقاوم‌اند:
- بعضی‌ها نسبت به پروتئین‌های سیستم ایمنی مثل دیفنسین (رایبیز: ترومبوسیدین، کاتلپسیدین) مقاوم‌اند. (رایبیز: گونه های شینگلا و استافیلوکوک از این مکانیسم استفاده می‌کنند).
- بعضی‌ها کپسول دارند و کپسولشان ازشان محافظت می‌کند.
- بعضی‌ها پروتئین‌هایی دارند که با سیستم ایمنی مقابله می‌کند، مثل پروتئین A در استافیلوکوک اورئوس
- گاهی اوقات پروتئاز می‌سازند، مثل نایسریا، هموفیلوس آنفلوانزا یا استرپتوکوک
- گاهی اوقات می‌توانند در داخل فاگوسیت‌ها تزايد پیدا کنند مثل خیلی از ویروس‌ها، ریکتزیا
- گاهی کمپلمان را غیرفعال می‌کنند، مثل هرپس ویروس، پاکس ویروس
- گاهی در مقابل اینترفرون مقاومت دارند
- بعضی‌ها اینترلوکین‌های مهارکننده سیستم ایمنی مثل اینترلوکین ۱۰ را ترشح می‌کنند.
- گاهی هم تله می‌سازند، مثلا بعضی‌ها کموکاین رسپتور ترشح می‌کنند تا سیستم ایمنی به جای آنکه به کموکاین رسپتور اصلی بچسبد، به این شبه کموکاین رسپتور ها متصل شود.
- بعضی‌ها اصلا خود سلول‌های سیستم ایمنی را نابود می‌کنند، مثل HIV و EBV.
- بعضی‌ها خیلی سریع عمل می‌کنند؛ تریشینلا هرچند از طریق خون وارد عضله می‌شود، اما این فرایند آنقدر سریع اتفاق می‌افتد که سیستم ایمنی فرصت واکنش دادن به آن پیدا نمی‌کند (تریشینلا در داخل عضله نیز کپسول تشکیل می‌دهد و باز از

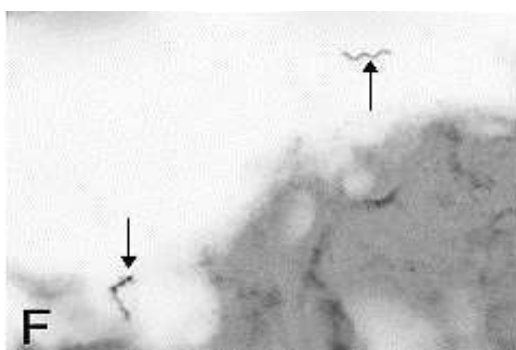
اسیدش موجود باشد پروب به آن چسبیده و ما فلوئورسنسی داریم که می توانیم آن را ببینیم. (تمام شکل ها بعد از این قابل رنگی شدن)



یک پنوموکوک است که دیپلیوک تشکیل داده که دیپلیوک کرم + تشکیل داده و زنجیره های کوتاه



این یک باسیل کرم منفی است در رنگ آمیزی نقره؛ در رنگ آمیزی نقره عامل میکروبی را به صورت قهوه ای یا سیاه می بینیم



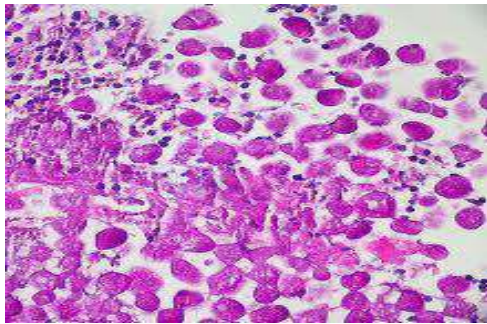
این با یه اسپروکوت را داریم می بینیم که رنگ آمیزی نقره در آن + شره

می بینیم با عفونت افراد دیگه یکسری تفاوت هایی دارد. یکی از تفاوت هایش کم بودن سلول های التهابی در آن بافت است؛ در صورتی که اگر فرد سالم باشد در محل عفونت تعداد زیادی سلول های التهابی می توانیم جدا کنیم.

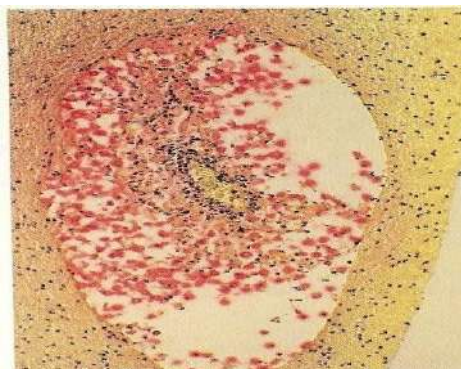
تشخیص عفونتها

- ❖ یک سری رنگ آمیزی هایی داریم مثل H&E که در پاتولوژی خیلی استفاده می کنیم و می توانیم به کمک آن، باکتری، کرم، قارچ و تک یاخته را ببینیم. البته ویروس ها را نمی توانیم ببینیم ولی انکلوژیون بادی ها شون قابل مشاهده است.
- ❖ رنگ آمیزی های اختصاصی تری هم داریم؛ مثلا رنگ آمیزی گرم که در میکروب شناسی خواندیم گرم مثبت ها رنگ کریستال ویوله را نگه داشته و گرم منفی ها از دست می دهند.
- ❖ رنگ آمیزی اسید فست برای مایکوباکتریوم و نوکاردیا استفاده می شود.
- ❖ رنگ آمیزی نقره را برای قارچ ها و لژیونلا و نوموسیستیس می توانیم استفاده کنیم.
- ❖ پرئودیک اسیدشیف داریم یا PAS که برای قارچ ها و تک یاخته ها استفاده می کنیم.
- ❖ رنگ آمیزی موسین برای اونهایی است که کپسول هایشان موسینی می باشد؛ مثل کریپتوکوک
- ❖ رنگ آمیزی گیمسا برای هلیکوباکتر پیلوری (در عفونت های معدی) و لیشمانیا و مالاریا استفاده می کنیم.

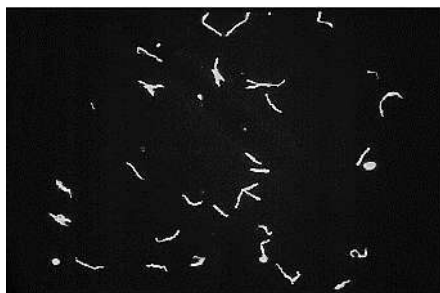
رنگ آمیزی یکی از متدهای ما برای شناخت عفونت است. یکی از متدهای دیگر این است که بباییم و آنتی بادی نشان دار بفرستیم. ما درخون و بافتمون آنتی ژن داریم. اگر یک آنتی بادی داشته باشیم که برود به آن آنتی ژن بچسبد و یک نشانگری مثل فلوئورسنس و ید رنگی داشته باشد، بعد از اتصال آنتی ژن به آنتی بادی اون نشان گر را ما می توانیم می بینیم. می توانیم خیلی از ویروس ها و باکتری ها را کشت بدهیم. می توانیم از روش های مولکولی استفاده کنیم؛ مثلا همان پروبی که برای آنتی ژن آنتی بادی داشتیم می توانیم برای اسیدنوکلیک و ویروس یا باکتری استفاده کنیم. پس باز هم یک نشانگر داریم، یک پروبی که مکمل نوکلئیک اسید باکتری یا ویروس است و اگر آن باکتری یا ویروس در خون یا بافت وجود نداشته باشد این دو به هم نمی چسبند و ما رنگ فلوئورسانس نداریم؛ اما اگر وجود داشته باشند و نوکلئیک



PAS می‌تونه آمیب‌ها و تک یاخته‌ها را رنگ کند. مثلا الان آمیب‌ها را می‌بینید که آبی رنگ افتادند



این رنگ آمیزی موسی کارمن است برای کریپتوکوک. کریپتوکوک یه کپسول موسینی دارد که این موسی کارمن رنگش می‌کنه و + می‌شود.



© Elsevier 2005

این میکروسکوپ ایمونوفلوئورسانس است که واکنش فلئورسانس ایجاد شده و ما این تریپانوزوماها که ایجاد سفلیس می‌کنند را داریم می‌بینیم.



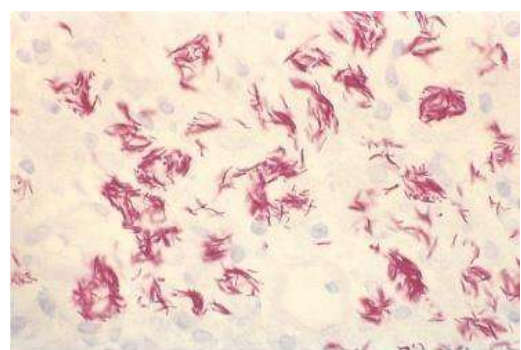
این رنگ آمیزی با پاپانیکولااست که فیلی برای پاپ اسمیر و تست سرطان دهانه رحم فانم‌ها استفاده می‌شه. هرپس و ویروس را اینجا می‌بینیم که چندتا هسته در داخل یک سلول به هم پیسیده‌اند و ما یک مولتی نوکلئوتید جابنت سل را داریم می‌بینیم.



Figure 8-39. Aspergillus colony showing fruiting body and asexual hyphae in nasal septum. Silver stain.

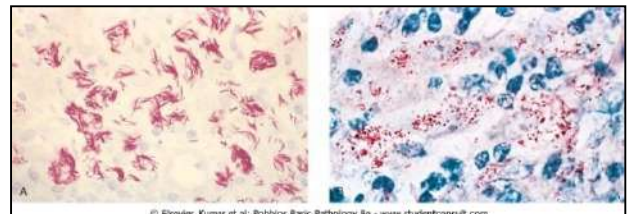
R
t
i
f
i
c
a
t
i
o
n

رنگ آمیزی نقره البته برای قارچ اسپرئیلوس که اسپوراشو می‌بینیم که اینجا قهوه‌ای رنگ است.



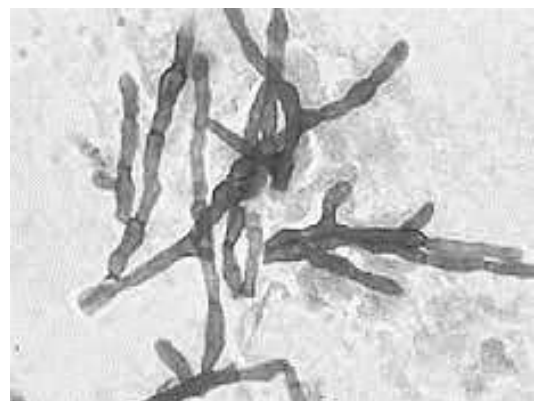
© Elsevier 2005

این رنگ آمیزی اسیرفست برای مایکوباکتریومه که در اینجا مایکوباکتریوم atypic به اسم مایکوباکتریوم آویوم را می‌بینیم



© Elsevier, Kumar et al. Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

اسیر فست است، می‌بینیم که باسیل هورتی درازی داریم که + شده. شکل مربوط به مایکوباکتریوم پیره است که رنگ زمینه بافت آبی و این باسیل را به صورت کوتاه صورتی می‌بینیم.



این رنگ آمیزی PAS مربوط به موکومایکوز است.

یا باکتری در بدن وجود داشته باشد، تزاید پیدا کرده و باید عوامل آن آن شناسایی شوند. این روش، Nucleic acid amplification test نامیده می‌شود که در مواردی همچون عفونت ناشی از گنوکوک، کلامیدیا، توبرکلوز و هرپس قابل استفاده است. البته گاهی اوقات این روش برای کنترل پروسه‌ی درمان هم استفاده می‌شود؛ به عنوان مثال در مورد بیماری که به هپاتیت C مبتلاست، این روش انجام می‌گیرد و با توجه به نموداری که حاصل می‌شود، روند پیش‌برد درمان کنترل می‌شود. به این صورت که تعداد نسخه‌های اولیه‌ی نوکلئیک‌اسید عامل بیماری در بدن فرد، با تعداد آن‌ها پس از درمان دارویی و انجام PCR مجدد مقایسه می‌شود. در این رویه، عود کردن بیماری نیز با مقایسه‌ی همین تعداد قابل بررسی است. پس کاربرد این تست‌ها هم به صورت کیفی است و هم به صورت کمی؛ یعنی هم وجود عامل بیماری تشخیص داده می‌شود و هم تعداد آن در بدن شخص قابل اندازه‌گیری است.

اما مبحث بصری که خیلی مهمه و خیلی هم سوژه‌ی سوال امتحان میشه ☺

انواع پاسخ بافتی بدن ما به انواع عفونت‌ها

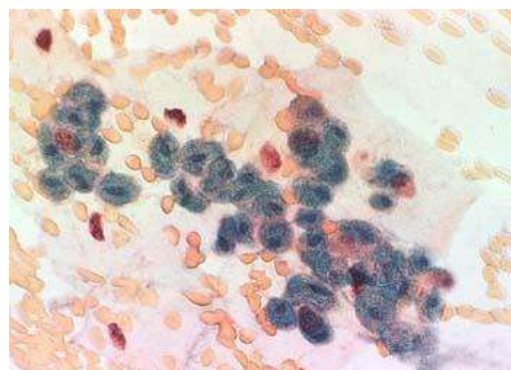
عفونت‌ها انواع مختلفی دارند:

- عفونت چرکی یا سوپراتیو که طی آن بیشتر ارتشاح نوتروفیلی در بافت دیده می‌شود.
- عفونت تک‌هسته‌ای و گرانولوماتوز که در بافت‌ها ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای دیده می‌شود.
- عفونت‌های ویروسی که طی آن‌ها پاسخ سائتوپاتیک و سائتوپرولیفراتیو دیده می‌شود.
- عفونت‌های ناشی از توکسین‌های باکتریایی قوی که طی آن‌ها نکروز میعانی دیده می‌شود.

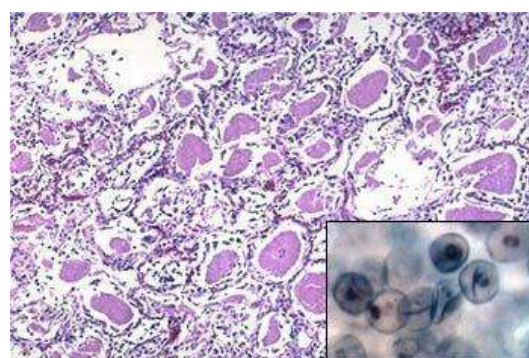
فاز نهایی همه‌ی این عفونت‌ها، عفونت مزمن و نهایتاً اسکار است.

عفونت سوپراتیو Suppurative

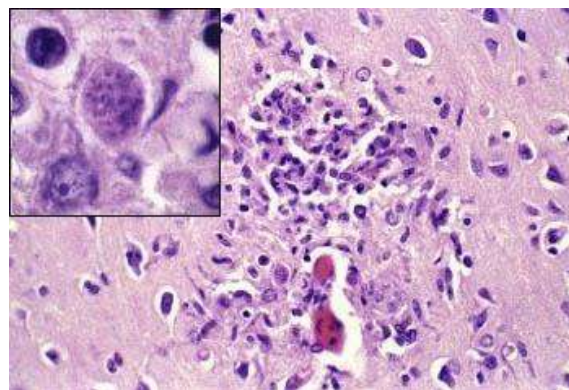
همانگونه که از اسمش برمی‌آید، در این عفونت چرک دیده می‌شود. تعداد نوتروفیل‌ها در بافت زیاد بوده و تخریب بافتی شدید است. همچنین نفوذپذیری رگ‌ها افزایش زیادی پیدا کرده‌است و میزان نکروز در بافت‌های چرکی هم زیاد است. این عفونت معمولاً در اثر باکتری‌های خارج سلولی ایجاد می‌شود؛ مانند کوکسی‌های گرم مثبت یا باسیل‌های گرم منفی. میزان بروز علایم بسته به مکان و نوع عفونت است.



این رنگ آمیزی پاپانیکولاست که پاپ اسمیر به نام است که به تک یافته را به اسم تریکوموناس واژینالیس را داریم مشاهده می‌کنیم.



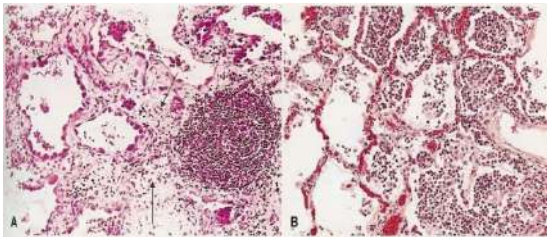
رنگ آمیزی H&E است از ریه، عفونت پنوموسیستیس را می‌بینیم که به عفونت کف آلود ایجاد کرده و ابرامش را داریم در این رنگ آمیزی می‌بینیم.



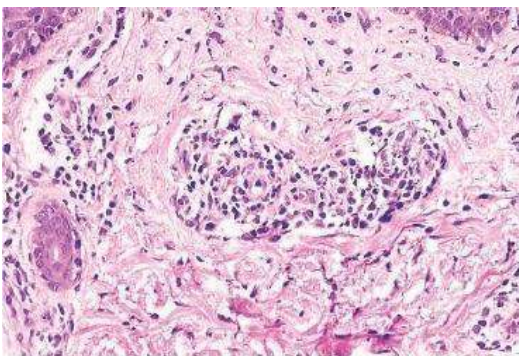
توکسوپلازما عفونت مغزی ایجاد کرده در این فرد که ما این عفونت را با رنگ آمیزی H&E می‌بینیم. همانطور که گفتیم الان روش‌های مولکولار یا اسید نوکلئیک پروب خیلی کاربرد داره .

ممکن است تعداد عوامل عفونی که در بدن ما است خیلی کم باشد و اگر بخواهیم یک پروب بفرستیم چون تعداد کم است، متوجه عفونت نشویم؛ پس نوکلئیک اسید این عوامل باکتریایی یا ویروسی را تزاید می‌دهیم. مثلاً 50 نسخه اسید نوکلئیک را به یک میلیون نسخه افزایش می‌دهیم که دیگر شناسایی آن سخت نباشد. اگر در بدن هیچ عفونتی وجود نداشته باشد، تزاید پیدا نمی‌کند، اما اگر ۳۰ تا ۴۰ نسخه ویروس

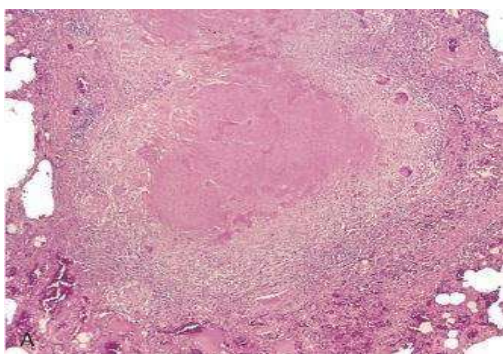
باشد، مانند باکتری عامل سل، سلول‌های ایمنی اصراف آن یک دیوار و حفاظ از بافت فیبروز ایجاد می‌کنند و به وسیله‌ی ماکروفاژها آن را مهار می‌کنند (ماکروفاژها به جاینت سل تبدیل می‌شوند). این سد کردن به نوبه‌ی خود خوب است و مانع انتشار می‌شود اما در بافت میزبان، سبب ایجاد آسیب می‌شود. مانند گرانولومی که در مورد توبرکلوز یا هیستوپلازما کیپسولاتوم اتفاق می‌افتد یا گرانولومی که در برابر تخم شیستوزوما در مثانه رخ می‌دهد.



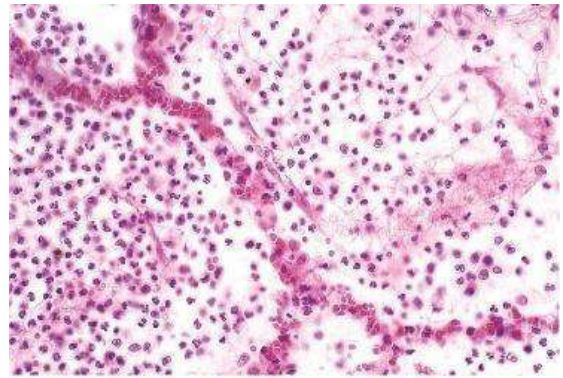
این تصویر مربوط به بافت ریه‌ی فرد مبتلا به عفونت ریوی است که پاسخ از نوع تک‌هسته‌ای است و سلول‌ها بیشتر از نوع لنفوسیت است.



این تصویر مربوط به زخم پوستی ناشی از سفلیس است که ارتشاح سلولی بیشتر ناشی از تجمع پلاسماسل‌هاست.

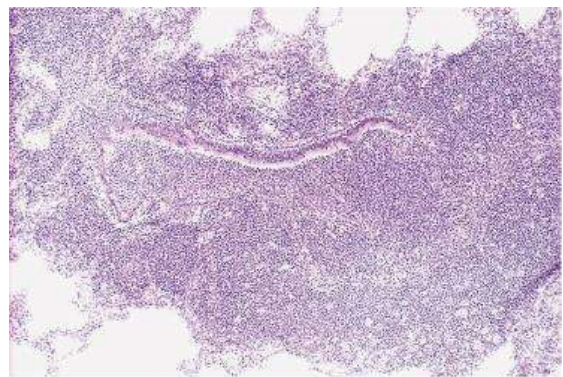


این تصویر هم یک گرانولوم مربوط به بیماری سل است. نکروز در این بافت به صورت نکروتایزینگ (necrotizing) گرانولوم است. (نکروز به صورت بی‌رنگ دیده می‌شود). در این نوع پاسخ، سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای و سلول‌های غول‌پیکر پندسته‌ای نیز دیده می‌شود.



© Elsevier 2005

این بافت، مربوط به ریه‌ی فردی مبتلا به پنوموکوک است. عفونت از نوع سوپراتیو است و ارتشاح نوتروفیلی زیادی هم دیده می‌شود. اما آلوئولای ریه که قسمت‌های مختلف آن را جدا می‌کند هنوز دیده می‌شود و آبسه‌ای هم دیده نمی‌شود.



© Elsevier 2005

این تصویر همان بافت ریه است اما فرد مبتلا به استاف است. در این حالت آلوئولاها هم دیده نمی‌شود، سبتهایی که بین قسمت‌های مختلف انتهای ریه وجود دارد، دیده نمی‌شود. به عبارت دیگر، نوتروفیل‌ها تجمع پیدا می‌کنند، سبتهای از بین رفته و آبسه تشکیل می‌شود و نهایتاً چرک ایجاد می‌شود.

عفونت‌های گرانولوماتوز

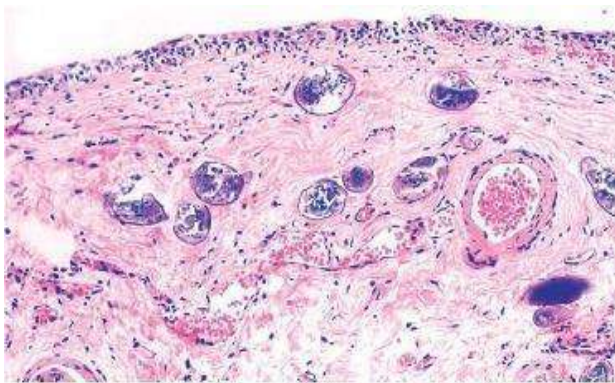
در عفونت‌های تک‌هسته‌ای، بیشتر ارتشاح لنفوسیتی دیده می‌شود اما مونوسیت و پلاسماسل هم در این عفونت‌ها دیده می‌شود. انواع مختلف این عفونت، ارتشاح سلولی مختلفی دارد؛ به عنوان مثال در مورد سفلیس (اسپیروکیت)، بیشتر تجمع پلاسماسل‌ها دیده می‌شود.

پاسخ گرانولوماتوز در فاز حاد پاسخ به عفونت ویروسی هم دیده می‌شود. همچنین در موارد عفونت باکتری‌های داخل سلولی و انگل‌ها نیز این نوع پاسخ دیده می‌شود. در فاز مزمن عفونت باکتریایی نیز ممکن پاسخ تک‌هسته‌ای ایجاد شود.

هنگامی که بدن قادر به دفع یک عامل میکروبی نباشد، اگر توان کشتنش را داشته باشد، که آن را از بین می‌برد اما اگر آن عامل مقاوم

هپاتیت در کبد هم چنین می تواند به سیروز ، نکرور بافت کبد و سپس فیبروز شدن آن منجر شود، که در نتیجه آن بافت فیبروز جایگزین بافت کبدی گردیده و سبب ایجاد حالتی دانه دانه در کبد می شود و بدین گونه عملکرد کبد از دست می رود. یا مثلا مشکلاتی که به واسطه حضور تخم شیتوزوما در فضای مثانه و رسوب آن در جدار مثانه بروز می کند. در این حالت اطراف تخم ، گرانولوما و بافت فیبروز ایجاد می شود و این موضوع ، عملکرد مثانه را تحت الشعاع قرار می دهد. در واقع چون جدار فیبروز شده ی مثانه به مانند سایر نواحی آن ، قابلیت اتساع ندارد ، نمی تواند در فرایند جمع آوری ادرار نقش موثری ایفا کند و بدین گونه با فیبروز شدن جدار مثانه ، قابلیت ذخیره سازی ادرار در آن کاهش می یابد. (در حالت عادی مثانه تا ۵۰۰ سی سی گنجایش برای ذخیره ادرار دارد). این اتفاق باعث تکرر ادرار و مراجعه زود به زود فرد به WC می شود.

مثال دیگر مبتلایان به عفونت های توپر کلوزیسی هستند ، محل بروز این عفونت ها لزوما در ریه نیست و ممکن است پریکاردیوم فرد را هم درگیر کند. در این صورت به مانند مثال قبل ، بافت فیبروز در پریکارد تشکیل می شود. این بافت فیبروز شده به واسطه قدرت انقباض و اتساع کمی که دارد مانع از عملکرد نرمال پریکارد می شود و در نتیجه حرکات قلب را هم محدود می کند. به این حالت اصطلاحا ، کانستریکتیو پریکاردیت (Constrictive pericarditis) گفته می شود.



در تصویر ، تخم شیتوزوما هماتویوم را به رنگ بنفش و در جدار مثانه مشاهده می کنید که به وسیله بافت فیبروز احاطه شده است.

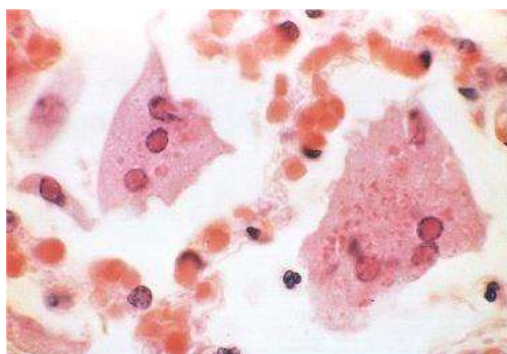
واکنش های سائتوپاتیک- سائتوپرولیفیریتیو (cytopathic-cytoproliferative)

این که چه باکتری چه مکانیسمی دارد مهم است. واکنش سائتوپاتیک-سائتوپرولیفیریتیو در عفونت های ویروس در آن سلول میزبان به خاطر

فاز نهایی هر التهابی اگر باقی بماند، التهاب مزمن است و ممکن است اسکار (بافت فیبروز به جای سلول اصلی بافت) نیز ایجاد بشود. نوتروفیل داریم ولی تشکیل آبه به آن صورت رویت نمی شود. در فردی که به جای عفونت ریوی پنومو کوکی به عفونت ریوی استافیلو کوکی مبتلا شده است ، به دلیل از بین رفتن جدار (septum) ، ساختارهای آلئولی عملا از بین رفته و دیده نمی شوند. هم چنین نوتروفیل ها تجمع یافته و آبه و چرک تشکیل می شود. پس نوع میکروارگانیزم دخیل در ایجاد عفونت هم ، حائز اهمیت می باشد. سلول های دخیل در عفونت های تک هسته ای و گرانولوماتوز، بیشتر مونوسیت ها و به میزان کمتری لنفوسیت ها و پلاسماسل ها هستند. بسته به نوع عفونت ، سلول های درگیر در سرکوب عفونت هم می توانند متفاوت باشند؛ مثلا در بیماری سیفلیس (Syphilis) بیشترین نوع سلول های تک هسته ای درگیر ، پلاسماسل ها هستند چه عفونت هایی دیده می شود ؟ مثلا در مورد ویروس ها ، حتی عفونت های فاز حاد هم با تجمع سلول های تک هسته ای همراه است. در مورد باکتری های داخل سلولی و در مورد انگل ها ، اما این عفونت های تک هسته ای را داریم. فاز مزمن عفونت های باکتریایی هم ممکنه تک هسته ای بشوند یا در همین طور در مورد اسپایروکت ها نظیر تریپونما پالیدوم که عامل بیماری سیفلیس است و قبلا در مورد آن توضیح داده شد.

اما گرانولوما چگونه تشکیل می شود ؟ وقتی بدن قادر به دفع یا نابودی یک عامل میکروبی نباشد - مثلا درمورد باکتری های مقاومی نظیر سل - به کمک اجزای ایمنی ، عامل مذکور را احاطه کرده و با تشکیل بافت فیبروز عفونت را محدود می کند و مانع گسترش آن می شود. از جمله این اجزای ایمنی ، ماکروفاژها هستند که می توانند به هم پیوسته و سلول هایی تحت عنوان جاینت سل (giant cell) تشکیل بدهند. تشکیل گرانولوما به خودی خود سودمند می باشد ، چون عفونت را محدود می کند اما ممکن است به دنبال این اتفاق ، یک سری تخریب نیز در آن بافت رخ بدهد که این وجه مشکل ساز و منفی ماجراست ؛ مثل گرانولوماتوزی که در مبتلایان به توپر کلوزیس ، هیستوپلازما کپسولاتوم یا در مورد تخم شیتوزوما هماتویوم در مثانه رخ می دهد.

در نهایت روند التهاب حاد و اولیه ممکن است به سمت التهاب مزمن و یا ایجاد اسکار پیش برود. تشکیل اسکار در یک ناحیه به معنی تشکیل بافت فیبروز در آن می باشد. به عنوان مثال هپاتیت B در ابتدا به صورت عفونت هپاتیتی حاد بروز پیدا می کند ، اما در نهایت ممکن است به عفونت هپاتیتی مزمن مبدل شود.

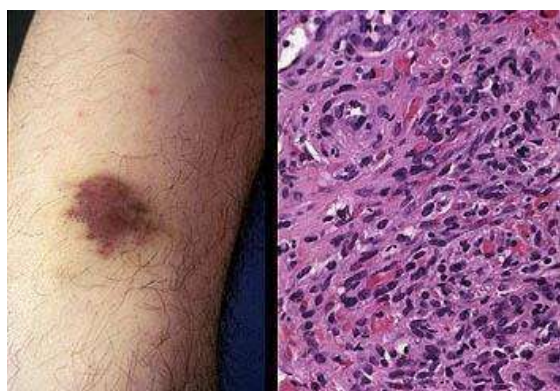


© Elsevier 2005

این مولتی نوکلئیتیر پاینت سل است که آلودگی به ویروس سرخک بوده .



در ریه یک فرد این هرپس ویروس پندر هسته ای می بینید آلودگی به هرپس ویور داشته پندر تا هسته در داخل یک سلول و اینکلوژن باری هسته ای را دارید مشاهده می کنید



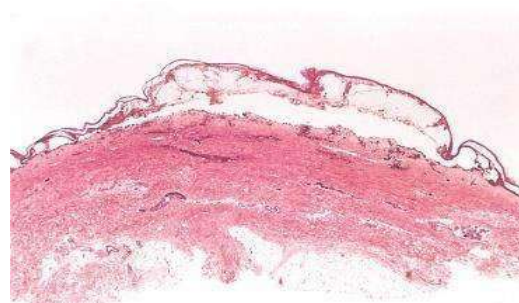
این هم بایوپسی یک فردی که مبتلا به kaposi sarcoma می باشد

تهاجم ویروس دچار تغییراتی می شود. در این حالت ممکن است نکروز و یا تزايد (proliferation) سلولی دیده شود . بعضی از ویروس ها نظیر سائیتومگالوویروس (CMV) و هرپس ویروس می توانند باعث ایجاد proliferation در سلول شوند.

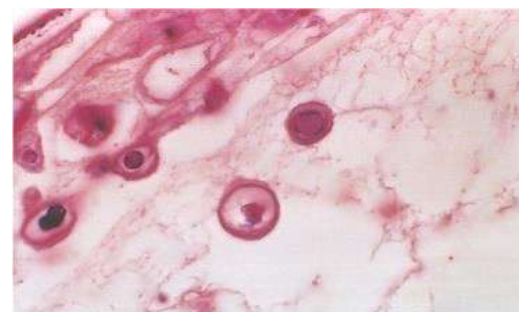
هم چنین ممکن است غشای سلولی تخریب شده و این اتفاق سبب به هم پیوستن سلول ها و تشکیل سلول های مولتی نوکلئیتید شود .

تشکیل تاول در عفونت های ویروسی - نظیر موارد آلودگی به ویروس هرپس - که به علت جدا شدن اپی تلیوم از بافت های زیرین و تجمع مایع در آن ناحیه صورت می پذیرد ، هم از دیگر اتفاقات بروز یافته بر اثر این دسته از واکنش هاست.

هم چنین ممکن است تغییرات دیسپلاستیک مشاهده شود . دیس پلازی پیش درآمدی برای ابتلا به سرطان است. ویروس ها می توانند باعث ایجاد دیس پلازی و نهایتا بروز سرطان شوند. به عنوان مثال ؛ هرپس ویروس تیپ ۸ (که در ارتباط با ساکروم کاپوسی است) یا ویروس پاپیلوما ی انسانی (Human Papillomavirus) که سبب ایجاد سرطان دهانه رحم می شود.



© Elsevier 2005



© Elsevier 2005

اینها تصاویری از یک تاول در بیمار آلوده به ویروس هرپس سیمپلکس است . یا این اینکلوژن باری در هسته یک فردی است که آلوده به هرپس ویروس بوده

پاتولوژی عمومی



جلسه بیست و چهارم: بیماری‌های ژنتیک (۱)

مدرس: دکتر زارع میرزایی

نویسنده: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

از لحاظ اتیولوژیک، بیماری‌ها در سه گروه عمده جای می‌گیرند:

- بیماری‌های ژنتیک؛ مانند آنمی داسی‌شکل

بیش از ۶۵٪ بیماری‌ها اساس ژنتیکی دارند و این درصد همچنان در حال بالا رفتن است زیرا به تدریج، شناخت بشر از ژنوم انسانی و اثرات تنظیمی نواحی مختلف ژنوم در حال افزایش است. بیماری‌های ژنتیک، طیف وسیعی از بیماری‌ها از نقایص مادرزادی تا کانسرها را شامل می‌شوند.

- بیماری‌های محیطی؛ مانند مسمومیت با CO
- بیماری‌هایی که هر دو دسته عوامل ژنتیکی و محیطی در بروزشان دخیل‌اند؛ مانند دیابت و بیماری فشار خون

به این دسته بیماری‌ها، بیماری‌های مولتی-فاکتوریال هم اطلاق می‌شود.

در بروز بیماری‌های محیطی، عوامل ژنتیکی هم نقش دارند. برای مثال، داروی کلرامفنیکل در یک فرد عارضه‌ای نشان نداده و فردی دیگر دچار مسمومیت با آن شده یا واکنش‌های ایدیوسنکراتیک نشان می‌دهد. این تفاوت، به توانایی متابولیک و آنزیمی فرد برمی‌گردد که ژن چه آنزیم‌های متابولیکی را به ارث برده است. بنابراین در آینده، برای بیماری‌های محیطی خالص نیز، اساس ژنتیک قائل می‌شوند.

رایبزن: دسته چهارمی به نام اختلالات تک‌ژنی با الگوی توارث غیرنمادین مانند سندروم X شکننده نیز در نظر گرفته می‌شود.

پروژه ژنوم انسان (HGP):

این پروژه در سال ۲۰۰۱، اولین draft ژنوم انسانی را منتشر کرد و در سال ۲۰۰۳، تقریباً این پروژه کامل شد. هنوز هم این پروژه ادامه دارد و در خصوص جمعیت‌های مختلف روی آن کار می‌شود. اکنون نوکلئوتیدها و کدون‌های ژنوم انسانی مشخص شده‌اند اما عملکرد بسیاری از ژن‌ها هنوز مشخص نیست.

ژن:

یک واحد عملکردی که توسط رونویسی تنظیم شده و یک محصول (پروتئین یا RNA) را کد می‌کند.

قبل از اتمام پروژه ژنوم انسانی، برآورد می‌شد که حدود ۱۰۰ هزار توالی کدکننده پروتئین در ژنوم انسان وجود دارد. اما پس از اتمام این پروژه مشاهده شد که تنها حدود ۳۰ هزار ژن در ژنوم انسان وجود دارد که فقط ۲٪ آن‌ها پروتئین‌ها را کد می‌کنند. یعنی ۹۸٪ ژنوم انسانی، هیچ پروتئینی کد نکرده و در عوض، اثر تنظیمی بر بیان سایر ژن‌ها دارند.

جدول زیر، نشان می‌دهد که تفاوت‌ها چقدر کم است. سائیز ژنوم ارگانسیم‌های مختلف، تفاوت چندانی با هم ندارد اما عجیب‌تر این-که تعداد ژن‌هایشان از آن هم تفاوت کمتری دارند. برای مثال، بسیار جالب است که چگونه انسان تنها با ۱۱ هزار ژن اضافه‌تر از کرم گرد، تا این اندازه از این ارگانسیم پیچیده‌تر است.

Organism	Genome Size (Bases)	Estimated Genes
Human (<i>Homo sapiens</i>)	3 billion	30,000
Laboratory mouse (<i>M. musculus</i>)	2.6 billion	30,000
Mustard weed (<i>A. thaliana</i>)	100 million	25,000
Roundworm (<i>C. elegans</i>)	97 million	19,000
Fruit fly (<i>D. melanogaster</i>)	137 million	13,000
Yeast (<i>S. cerevisiae</i>)	12.1 million	6,000
Bacterium (<i>E. coli</i>)	4.6 million	3,200
Human immunodeficiency virus (HIV)	9700	9

قبلاً گفته می‌شد که هر ژن، یک mRNA تولید می‌کند اما امروزه دانسته شده است که به دلیل پدیده‌هایی مانند alternative splicing، قطعات مختلف اگزون می‌توانند جابه‌جا شوند و بنابراین از یک ژن، بیش از یک mRNA و در نتیجه، پروتئین حاصل می‌شود. بنابراین با وجود ۳۰ هزار ژن، تعداد بسیار بیشتری پروتئین انسانی شناخته شده است.

علاوه بر alternative splicing، تغییراتی پس از ترجمه نیز روی پروتئین‌ها اعمال می‌شود. اضافه شدن عوامل قندی، هیدروکسیلی، کربنی و غیره به پروتئین‌ها می‌تواند اثرات مختلفی داشته و بنابراین انواع مختلف ایزوآنزیم‌ها، رسپتورها، لیگاندها و غیره را از یک ژن و حتی یک mRNA منحصر به فرد خواهیم داشت.

توضیح سه اصطلاح:

بیماری‌های ارثی (hereditary): بیماری‌هایی که از تخمک یا اسپرم معیوب به ارث می‌رسند و فرد می‌تواند این بیماری‌ها را به نسل‌های بعد از خود نیز انتقال دهد.

زایا (germ cells) در گنادها باشد و توسط گامت‌ها به فرزند منتقل شود) یا بعداً در سلول‌های سوماتیک رخ دهد و سبب ایجاد کانسرها و برخی malformation های مادرزادی شوند. برای مثال، در کانسرها، انواع و اقسام تغییرات ژنی را شاهد هستیم که بعضاً اختصاص به آن نتوپلاسم خاص دارند. مثلاً در لوسمی میلوئیدی مزمن (CML)، جابه‌جایی از کروموزم ۹ به ۲۲ داریم (t(9;22)) که البته اختصاص به CML ندارد ولی یک راهنمای تشخیصی برای این بیماری محسوب می‌شود.

برخی از این تغییرات ژنی، با درمان برگشت پذیرند. یعنی سلول‌های حاوی یک تغییر ژنی از بین رفته و دیگر قابل شناسایی نباشند.

تغییر منجر به سندروم داون به صورت "موزائیسیم"، بعداً به صورت سوماتیک رخ می‌دهد (تعدادی سلول طبیعی بوده و تعدادی در میتوزهای بعدی، دچار تریزومی ۲۱ می‌شوند).

انواع موتاسیون‌های ژنی:

- ✓ موتاسیون‌های نقطه‌ای: جهش در تنها یک نوکلئوتید
- ✓ موتاسیون‌های تغییر چارچوب (frameshift): انواع حذف و اضافه‌هایی که مضر بی از ۳ نوکلئوتید نباشند.
- ✓ موتاسیون توالی‌های تکراری سه‌تایی: مانند تکرار CGG در ژن fmr1 به تعداد مختلف که در حد مثلاً ۲۰-۳۰ تا در فرد طبیعی عادی است اما پس از جهش، تعدادشان زیاد می‌شود. برای مثال در فرد مبتلا به Fragile X syndrome (FXS)، می‌بینیم ۳۰۰ تا ۴۰۰ توالی CGG در ژن fmr1 وجود دارد که بر بیان این ژن اثر گذاشته و سبب بروز علائم این بیماری می‌شود. این جهش‌های از نوع دینامیک هستند؛ یعنی تعدادشان نسل به نسل افزایش یافته و شدت علائم نیز بیشتر می‌شود.

موتاسیون‌های نقطه‌ای در توالی‌های کدکننده:

در این نوع موتاسیون، یک باز جایگزین باز دیگری می‌شود. انواع موتاسیون‌های نقطه‌ای:

موتاسیون خاموش: در اثر موتاسیون، اسید آمینه تغییر نمی‌کند.

موتاسیون بی‌معنی (nonsense): در اثر موتاسیون، پروتئینی تولید نمی‌شود یا پروتئینی فاقد عملکرد تولید می‌شود (در اثر تبدیل کدون به یک stop codon).

بیماری‌های خانوادگی (familial): بیماری‌هایی که در یک خانواده وجود دارند و اکثرشان، بیماری‌های ارثی هستند.

بیماری‌های مادرزادی (congenital): مانند سندروم داون؛ فرد با این بیماری‌ها زاده می‌شود. تمامی بیماری‌های ژنتیک، مادرزادی نیستند. برای مثال، بیماری هانتینگتون کاملاً اساس ژنتیکی دارد ولی فرد معمولاً در دهه‌های چهارم - پنجم به بعد، علائم بیماری را نشان می‌دهد. همچنین هر بیماری مادرزادی هم ارثی نیست. برای مثال، مادری که در بارداری، داروی تراتوژن مصرف می‌کند، نوزاد تازه متولد شده یک سری علائم مانند نارسایی قلبی - عروقی و دفرمیتی اندام دارد که مادرزادی بوده اما ارثی نیست.

بیماری‌های ژنتیک:

این بیماری‌ها در اثر تغییرات دائمی در DNA ایجاد می‌شوند. به عنوان مثال، موتاسیون‌های کروموزومی به صورت ساختاری (مانند جابه‌جایی یا حذف و اضافه) یا تعدادی (تغییر پلوئیدی - مانند مونوزومی‌ها و تری‌زومی‌ها) داریم و برخی تغییرات ژنی، بسیار ظریف‌تر بوده و حتی در حد یک نوکلئوتید هستند.

بیماری‌های کمپلکس مولتی ژنتیک (مولتی فاکتوریال)، بیماری‌هایی هستند که از تغییر دائمی مجموعه‌ای از ژن‌ها حاصل می‌شوند. برای مثال، بیماری روماتیسمی می‌تواند از مجموعه‌ای از تغییرات در ژن‌ها HLA حاصل شود که به صورت ارثی به فرد می‌رسد. لزوماً هم به معنی جهش نیست؛ می‌تواند یک پلئومورفیسم ژنی باشد و بعداً جهش‌هایی در سایر مناطق ژنی، سبب ایجاد بیماری می‌شوند.

پس به طور خلاصه، انواع موتاسیون‌ها این‌گونه دسته‌بندی می‌شوند:

- ✓ موتاسیون‌های کروموزومی به صورت تغییرات ساختاری
- ✓ موتاسیون‌های ژنومی به صورت از دست دادن یا اضافه شدن کل یک کروموزوم
- ✓ موتاسیون ژنی به صورت تغییرات ظریف در سطح ژن

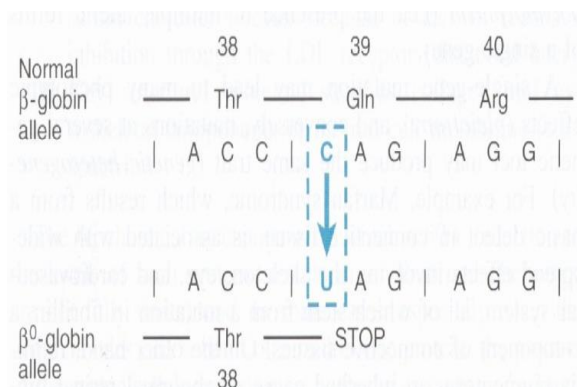
جزوه ۹۴: به اختلالات کروموزومی (ساختاری یا تعدادی)، اختلالات سیتوژنتیک نیز می‌گویند.

موتاسیون:

به هر تغییر دائمی در DNA، موتاسیون گفته می‌شود. این تغییر می‌تواند ارثی باشد و سبب بروز بیماری ارثی شود (در سلول‌های

می‌بینید که با تغییر A و T، به جای گلوتامیک‌اسید، والین در زنجیره بتا قرار گرفته و کل ساختار زنجیره بتاگلوبولین را تغییر می‌دهد (به جای β_A ، β_S تولید می‌شود) که سبب ایجاد آنمی داسی شکل می‌شود.

در تصویر زیر، مثالی از موتاسیون نقطه‌ای نوع nonsense را در همان ژن می‌بینید.

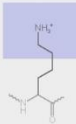
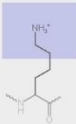
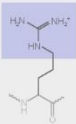



در این‌جا، در اثر جهش، توالی CAG روی mRNA به UAG (کدون پایان) تبدیل شده است که از این نقطه، تولید پروتئین متوقف می‌شود (β^0) که یکی از انواع تالاسمی به نام بتاتالاسمی را ایجاد می‌کند. بیماری‌های تالاسمی، به اختلالات کمی زنجیره‌های هموگلوبین (فقدان یا تولید کمتر زنجیره‌ها) اطلاق می‌شوند.

البته این جهش‌ها لزوماً روی ژن کدکننده اتفاق نمی‌افتند. جهش در نواحی غیر کدکننده مانند پروموتور و enhancer و توالی‌های بین اگزون و اینترون نیز اثرات مشابهی ایجاد می‌کنند.

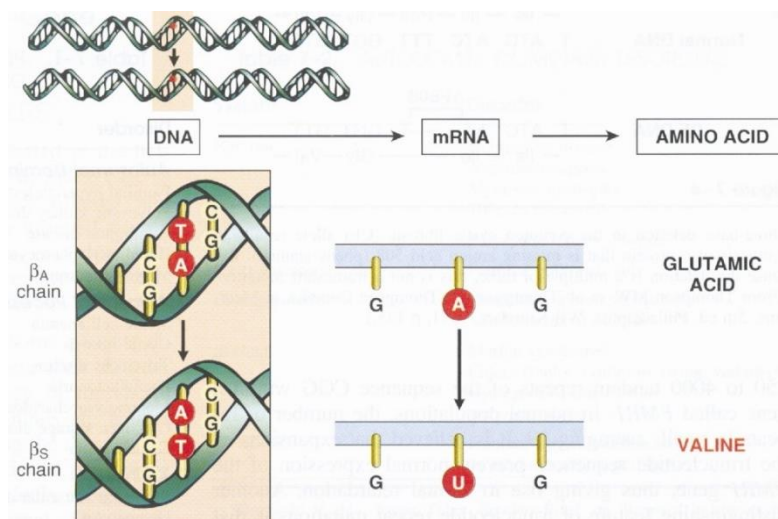
موتاسیون بد معنی یا دگر معنا (missense): در اثر موتاسیون، اسید آمینه تغییر می‌کند که این تغییر به دو گونه است:

- تغییر محافظا کارانه (conservative): اسید آمینه جایگزین شده حاصل از جهش، از نظر ساختار بیوشیمیایی شبیه اسید آمینه اصلی است (مثلاً Arg به Lys جای Lys که هر دو اسید آمینه بازی هستند). بنابراین تغییر زیادی از نظر عملکرد در پروتئین ایجاد نمی‌شود.
- تغییر nonconservative: اسید آمینه جایگزین شده، از نظر بیوشیمیایی با اسید آمینه اصلی متفاوت است (مثلاً Thr (یک اسید آمینه قطبی) به جای Lys). بنابراین پروتئین از نظر عملکردی و آنتی ژنتیک دستخوش تغییر می‌شود.

No mutation	Point mutations			
	Silent	Nonsense	Missense	
			conservative	non-conservative
TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
Lys	Lys	STOP	Arg	Thr
				

basic
polar

در تصویر، مثال دیگری از موتاسیون نقطه‌ای نوع missense را در ژن کدکننده زنجیره بتاگلوبین پروتئین هموگلوبین می‌بینید.



RNAهای غیر کدکننده:

همان‌طور که گفتیم، ۹۸٪ ژنوم، کدکننده پروتئین نیستند. عوامل تنظیم‌کننده‌ای مانند micro RNA (توالی‌های ۱۰ تا ۲۰ نوکلئوتیدی) تا RNAهای غیرکدکننده بزرگ که در بروز انواع بیماری‌های ارثی و بدخیمی‌ها نقش دارند، همگی محصولات این نواحی هستند. برخی عوامل درمانی با اثر بر این RNAها، به صورت غیر مستقیم بر بیان ژن‌ها در بیماری‌ها تأثیر می‌گذارند.

بیماری‌های مندلی:

بیماری‌هایی که از نقص تنها یک ژن ایجاد می‌شوند و به سه گروه کلی تقسیم می‌شوند:

- اتوزومال غالب (AD)
- اتوزومال مغلوب (AR)
- وابسته به X (X-linked)

جزوه ۹۴: بیماری‌های مندلی خانواده بزرگی را تشکیل می‌دهند ولی شیوع زیادی ندارند.

توضیح سه اصطلاح:

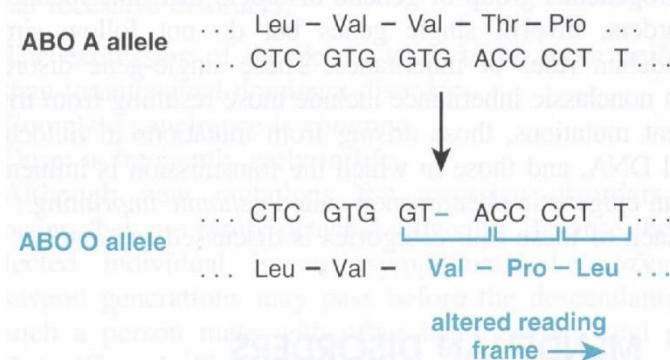
پلی‌مورفیسم یا چندشکلی به حضور چندین فرم الی از یک ژن اطلاق می‌شود؛ مانند گروه خونی ABO، HLA و آنزیم G6PD

جزوه ۹۴: ریشه بسیاری از بیماری‌ها در پلی‌مورفیسم است. برای مثال، پلی‌مورفیسم در رسپتورهای ویتامین D (و در نتیجه، تفاوت در میزان مصرف این ویتامین در بدن افراد مختلف)، سبب استئوپوروز در برخی افراد می‌شود.

سرماخوردگی یک بیماری اکتسابی است اما پلی‌مورفیسم ژن روی آن اثر دارد (تفاوت HLA در این پاسخ متفاوت نقش دارد).

پلیوتروپی (Pleiotropy): موتاسیون در یک ژن می‌تواند به چندین اثر فنوتیپی بینجامد. مانند سندروم مارفان به دلیل موتاسیون در ژن FBN1 (ژن کدکننده پروتئین فیبریلین ۱). افراد مبتلا، تظاهرات مختلف عضلانی-اسکلتی، قلبی-عروقی و چشمی را بروز می‌دهند.

مثالی از موتاسیون frameshift را در زیر می‌بینید. مشاهده می‌کنند که حذف G از کدون سوم، منجر به تغییر چارچوب خواندن mRNA شده و به جای گروه خونی A، فرد گروه خونی O دارد. البته در مورد این ال، این تغییر، یک پلئومورفیسم است و بیماری ایجاد نمی‌شود.



موتاسیون تکرار توالی‌های سه‌نوکلئوتیدی:

به معنی تقویت یک توالی سه‌نوکلئوتیدی که عموماً حاوی سیتوزین (C) و گوانین (G) است. افزایش تعداد این توالی‌ها در برخی بیماری‌ها (شاخص‌ترین: سندروم X شکننده که از مادر به پسر منتقل می‌شود) رخ می‌دهد. در افراد طبیعی، به طور متوسط، ۲۹ تکرار CGG در ژن FMR1 روی کروموزوم X وجود دارد که در بیماری FXS، بین ۲۵۰ تا ۴۰۰۰ عدد است. همان‌طور که گفتیم، این بیماری‌ها از نوع دینامیک هستند و نسل‌به‌نسل تشدید می‌شوند.

برخی علائم بیماری FXS: بزرگ شدن بیضه‌ها پس از بلوغ (macroorchidism)، تغییرات چهره و عقب‌ماندگی ذهنی

جزوه ۹۴: اگر تعداد تکرارهای CGG، کمتر از ۲۵۰ باشد، علائمی بروز نمی‌کنند و فرد از نظر FXS، ناقل محسوب می‌شود. طی نسل‌های بعدی، با افزایش تکرار این توالی، بیماری ایجاد می‌شود. بسته به نوع بیماری، تقویت طی گامتوژن (در تخمک‌گذاری و اسپرماتوژن) اتفاق می‌افتد. به همین دلیل به این بیماری‌ها، دینامیک (پویا) می‌گویند.

اما مثلاً بیماری‌های تک‌ژنی (مندلی) (مانند سندروم مارفان یا هایپرکلسترولمی) استاتیک هستند.

جزوه ۹۴: مثال دیگر برای بیان متغیر: در سندروم مارفان، یک بیمار با قد بلند دارای علائم اسکلتی است و بیمار دیگر، تنها علائم چشمی یا قلبی نشان می‌دهد.

سن شروع بیماری: لزوماً این بیماری‌ها در سنین پایین بروز پیدا نمی‌کنند و سن بروز در طیف وسیعی قرار می‌گیرد. ممکن است علائم حتی تا دهه‌های چهارم و پنجم، پدیدار نشوند؛ در حالی که در بیماری‌های اتوزومال مغلوب، علائم معمولاً در بدو تولد یا مدت کوتاهی پس از تولد بروز می‌یابند.

در بیماری‌های اتوزومال غالب، عموماً ژن‌هایی موتاسیون پیدا می‌کنند که پروتئین‌های آنزیمی را کد نمی‌کنند. به این دلیل که وجود یک آلل سالم برای عملکرد صحیح پروتئین‌های آنزیمی کافی است (یعنی ۵۰٪ عملکرد آنزیم برای حفظ عملکرد طبیعی کفایت می‌کند)، جهش در تنها یک آلل، مشکل خاصی ایجاد نمی‌کند.

پروتئین‌های غیر آنزیمی عموماً در دو دسته قرار می‌گیرند:

- ✓ پروتئین‌هایی که در تنظیم مسیرهای متابولیکی پیچیده و کنترل فیدبک دخالت دارند؛ برای مثال، موتاسیون در ژن رسپتور LDL در هایپرکلسترولمی فامیلیال
- ✓ پروتئین‌های ساختاری کلیدی مانند کلاژن و اجزای اسکلت سلولی RBC (مانند اسپکترین)

برخی مثال‌ها از بیماری‌های AD:

- دستگاه عصبی: هانتینگتون (یک بیماری neurodegenerative در دهه ۴ و ۵ زندگی)، نوروفیبروماتوز تیپ I، دیستروفی عضلانی و توبروز اسکلروزیس (یا تصلب تکه‌ای که باعث ایجاد تومورهای خوش‌خیم در ارگان‌های حیاتی بدن می‌شود)
- دستگاه ادراری: کلیه پلی‌کیستیک (فرم بالغین)
- دستگاه گوارشی: پولیپوز کلی فامیلیال (APC) (Familial polyposis coli) یا پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال (FAP) – FAP می‌تواند به صورت خانوادگی یا به صورت موتاسیون خودبه‌خودی رخ دهد و فرد را به کانسر کولون مبتلا کند.
- دستگاه خون‌ساز: اسفروسیتوز ارثی (یک بیماری مربوط به غشا و پروتئین‌های سایتواسکلتال RBCها مانند اسپکترین) و

جزوه ۹۴: در آنمی داسی شکل هم پلیوتروپی داریم. موتاسیون در تنها یک ژن، عوارض مختلفی از جمله کم‌خونی، همولیز، زردی، فیبروز طحال، انفارکتوس ارگان‌هایی مانند کلیه و تغییرات استخوانی را به دنبال دارد.

ناهمگونی ژنتیک (Genetic heterogeneity): موتاسیون‌ها در چندین لوکوس ژنی، سبب بروز یک صفت یا یک بیماری مشترک می‌شوند؛ مانند رتینیت پیگمنتوزا (RP) که ژن‌های مختلفی سبب بروز آن می‌شوند.

جزوه ۹۴: تشخیص بیماری‌های مورد اخیر سخت است؛ چون هربار (در هر مورد) ممکن است یک ژن دچار جهش یا نقص شده باشد. برای مثال در فرد مبتلا به فنول‌کتونوریا، سخت است لوکوس ژنی عامل آن را مثلاً از بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ گزینه پیدا کنیم.

بیماری‌های اتوزومال غالب:

وجود تنها یک ژن معیوب، برای بروز این بیماری‌ها کفایت می‌کند. حتی بدون سابقه بیماری در خانواده، در اثر یک موتاسیون جدید، می‌تواند آن بیماری بروز پیدا کند.

توضیح چند اصطلاح در رابطه با بیماری‌های AD:

نفوذ (penetrance): لزوماً هر فردی که چنین ژنی دارد، بیماری را بروز نمی‌دهد. برای مثال، اگر بگوییم نفوذ یک بیماری ۵۰٪ است، بدین معنی است که ژن موتانت تنها ۵۰٪ روی فنوتیپ فرد، نفوذ دارد. بنابراین ۵۰٪ افراد دارای آن ژن موتانت، از نظر فنوتیپی نرمال و مابقی بیمار هستند. اگر نفوذ ۶۰٪ باشد، ۴۰٪ افراد بیماری را بروز می‌دهند. بنابراین اگر در خانواده‌ای، سابقه موارد مشابه نداشته باشیم، لزوماً به معنی جدید بودن جهش نیست. بلکه ممکن است به دلیل نفوذ کاهش‌یافته (کمتر از ۱۰۰٪)، فردی بیماری را بروز ندهد اما ژن موتانت را به فرزند خود منتقل کند.

بیان متغیر (variable expressivity): بیماری‌هایی مانند نوروفیبروماتوز تیپ I، می‌توانند تظاهرات مختلفی داشته باشند. در برخی افراد، فقط لکه‌های شیرقهوه‌ای دیده می‌شود اما در بعضی، نوروهای مخاطی و جلدی به صورت منتشر درگیر می‌شوند.

در بیماری‌های AD که عموماً بیماری‌های نقص آنزیمی هستند، سلول به سه طریق دچار آسیب می‌شود:

- تجمع سوبستراها (مواد حد واسط) در سلول؛ برای مثال در گالاکتوزمیا تجمع گالاکتیتول که اثر اسموتیک داشته و آب را به داخل سلول جذب می‌کند.
- همچنین در فنیل کتونوریا، فنیل آلانین زیادی در بدن تجمع یافته که برای مغز توکسیک بوده و فرد را دچار عقب‌ماندگی ذهنی می‌کند.

- کاهش مقدار محصول نهایی؛ برای مثال در آلبنیسم، نقص در آنزیم تیروزیناز سبب می‌شود ملانین کافی تولید نشود. در فنیل کتونوریا نیز فنیل آلانین نمی‌تواند به تیروزین تبدیل شود. تیروزین پیش‌ساز ملانین است، در نتیجه ملانین تولید نشده و فرد پوست و موی روشن دارد.

- در بیماری نقص پروتئین آلفا₁ آنتی‌تریپسین (α_1 -antitrypsin)، misfoldingهای این پروتئین‌ها رخ داده و نیز تولید رادیکال‌های آزاد هم در سلول افزایش پیدا می‌کند.

برخی مثال‌ها از بیماری‌های AD:

- متابولیک: سیستمیک فیبروزیس (CF) به دلیل جهش در ژن مربوط به کانال کلر، فنیل کتونوریا، گالاکتوزمیا، هموسیستینوری، بیماری‌های ذخیره لیوزوزومال، نقص در آلفا آنتی‌تریپسین، بیماری ویلسون (اختلال در متابولیسم مس)، هموکروماتوز (اختلال در متابولیسم آهن)، بیماری‌های ذخیره گلیکوژن

- سیستم خون‌ساز: آنمی داسی‌شکل، تالاسمی
- سیستم اندوکرین: هایپرپلازی آدرنال مادرزادی. در این بیماری یک نقص آنزیمی منجر به اختلال در سنتز استروئیدهای غدد آدرنال شده و به صورت جبرانی، هایپرپلازی دوطرفه آدرنال رخ می‌دهد.

- سیستم اسکلتی: یکی از انواع سندروم اهلر دانلوس که نقص آنزیمی دارد و آکاپتونوریا
- سیستم عصبی: آتروفی عضلانی نوروژنیک، آتاکسی فردریش و آتروفی عضلانی نخاعی

بیماری فون ویلبراند (Von willbrand) (یک اختلال انعقادی)

- دستگاه اسکلتی: سندروم مارفان (MFS) (مربوط به ژن فیبریلین و الاستین)، سندروم اهلر دانلوس (Ehlers-Danlos)، استئوژنز ایمپرکتا به دلیل جهش در ژن کلاژن، آکندروپلازی

- متابولیک: هایپرکلسترولمی فامیلیال و پورفیریای متناوب حاد (Acute intermittent porphyria)

بیماری‌های اتوزومال مغلوب:

بروز علائم این بیماری‌ها، منحصر به فردتر و یک‌دست‌تر از بیماری‌های AD است.

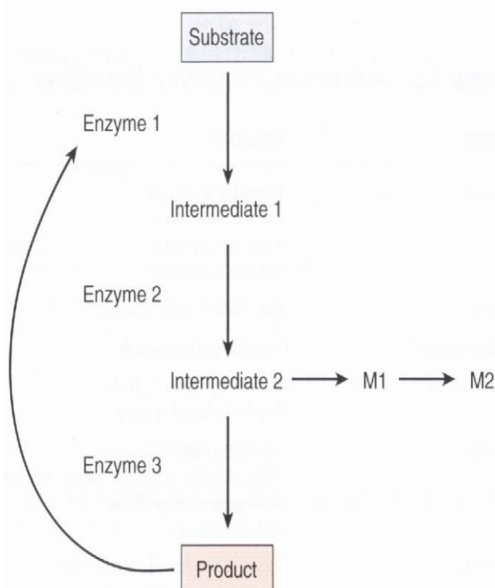
نفوذ کامل در این بیماری‌ها، شایع است زیرا هر دو آلل مختل هستند؛ یعنی عموماً افراد حامل ژن موتانت، بیماری را بروز می‌دهند.

برخلاف AD، تظاهرات بیماری در اوایل زندگی دیده می‌شود.

احتمال این‌که این بیماری‌ها در اثر جهش جدید (denovo) ایجاد شوند، خیلی کم است؛ زیرا هر دو آلل باید جهش پیدا کنند.

رأبینه: این گروه بیماری‌ها، وسیع‌ترین گروه اختلالات مندلی را می‌سازند.

برخلاف AD، بیشتر پروتئین‌های آنزیمی درگیر می‌شوند.



بیماری‌های X-linked:

بیماری‌های وابسته به جنس، عمدتاً به دلیل نقص در ژن‌های روی کروموزوم X و معمولاً به صورت مغلوب ایجاد می‌شوند. کروموزوم Y به دلیل کوچکی، ژن‌های کدکننده اندکی دارد. به جز ژن SRY که تأییدکننده جنسیت است، تنها ژن‌های یک سری ناشنوایی‌های ارثی روی کروموزوم Y پیدا شده است.

برخی مثال‌ها از بیماری‌های X-linked:

- سیستم عضلانی - اسکلتی: دیستروفی عضلانی دوشن (اختلال در پروتئین دیستروفین)
- خون: هموفیلی A و B (به ترتیب نقص در فاکتور انعقادی ۸ و ۹)، بیماری گرانولوماتوز مزمن، نقص آنزیم G6PD (گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز) در فاویسم
- سیستم ایمنی: آگاماگلوبولینمیا و سندروم ویسکوت آلدريج
- متابولیک: دیابت بی‌مزه (diabetes insipidus) و سندروم لش-نیهان
- سیستم عصبی: سندروم X شکننده

این بیماری‌ها هم در زنان و هم در مردان دیده می‌شوند. اگرچه در مردان شایع‌ترند زیرا تنها یک کروموزوم X دارند.

در روز شانزدهم (مرحله بلاستوسیت) رویان دختر، به جای آن‌که کروموزوم X معیوب غیرفعال شود، ممکن است کروموزوم X سالم غیرفعال شود و بنابراین به علت Lyonization معیوب، بیماری در زن نیز بروز پیدا کند (محتمل‌ترین حالت بروز بیماری در جنس مؤنث).

👉 نکته: به پروسه غیرفعال شدن یک کروموزوم X، Lyonization می‌گویند.

سندروم مارفان:

همان‌طور که گفتیم، یک بیماری اتوزومال غالب است. در این بیماری، ژن FBN1 روی 15q21 (بازوی بلند کروموزوم ۱۵) دچار موتاسیون می‌شود (۵۰۰ موتاسیون در آن شناخته شده است و بنابراین تشخیص بیماری، به جای موتاسیون، از روی علائم بالینی صورت می‌گیرد) و پروتئین فیبریلین-۱ (که در تشکیل الاستین

دخالت دارد) فرم طبیعی خود را از دست داده، به عنوان یک غالب منفی (dominant negative) عمل کرده و از اتصال نرمال میکروفیبریل‌ها به هم جلوگیری کرده و کل ماتریکس خارج سلولی را دچار مشکل می‌کند.

به نظر می‌رسد که نقص فیبریلین-۱ به افزایش تولید TGF- β منجر می‌شود که به صورت ثانویه، رشد و ساختار بافت همبند را تنظیم می‌کند زیرا الاستین، لیگاندهای TGF- β را در خود ذخیره کرده و مانع از افزایش آن در ماتریکس خارج سلولی می‌شود. در صورت نقص در فیبریلین-۱ و در نتیجه، TGF- β رشد سلول‌ها را افزایش می‌دهد. بنابراین درصد زیادی از علائم بیماری، به این دلیل است.

۷۵٪ سندروم‌های مارفان، فامیلیال و ۲۵٪ به دلیل جهش جدید هستند. شیوع این بیماری، ۱ در هر ۲۰ هزار نفر بوده و بیان متغیر (variable expressivity) دارد و هر فرد، علائم خاصی بروز می‌دهد.

سه دسته علائم بالینی در سندروم مارفان:

۱- اختلالات چشمی: در اثر اختلال در عملکرد رباط‌های suspensory عدسی، افراد دچار دررفتگی یا جابه‌جایی لنز، به طور دوطرفه می‌شوند. این علامت بسیار تپیک است (علامت پاتوگنومیک)؛ یعنی اگر فردی با دررفتگی دوطرفه لنز مراجعه کند، باید از نظر مارفان بررسی شود. همچنین افزایش فشار داخل چشم در این افراد دیده می‌شود.

جزوه ۹۴: فیبریلین در الیاف رتیکولین وجود دارد و بعضی بافت‌ها منحصراً در این ماده تشکیل شده‌اند؛ مانند رباط suspensory عدسی.

۲- اختلالات اسکلتی (شایع‌ترین اختلالات در این سندروم):

- ❖ انگشتان بلند
- ❖ قد بلند به دلیل ساق پای بلند
- ❖ بازوی بلند
- ❖ گردن بلند
- ❖ افزایش توانایی اکستنشن مفصل (زانو می‌تواند برگردد)

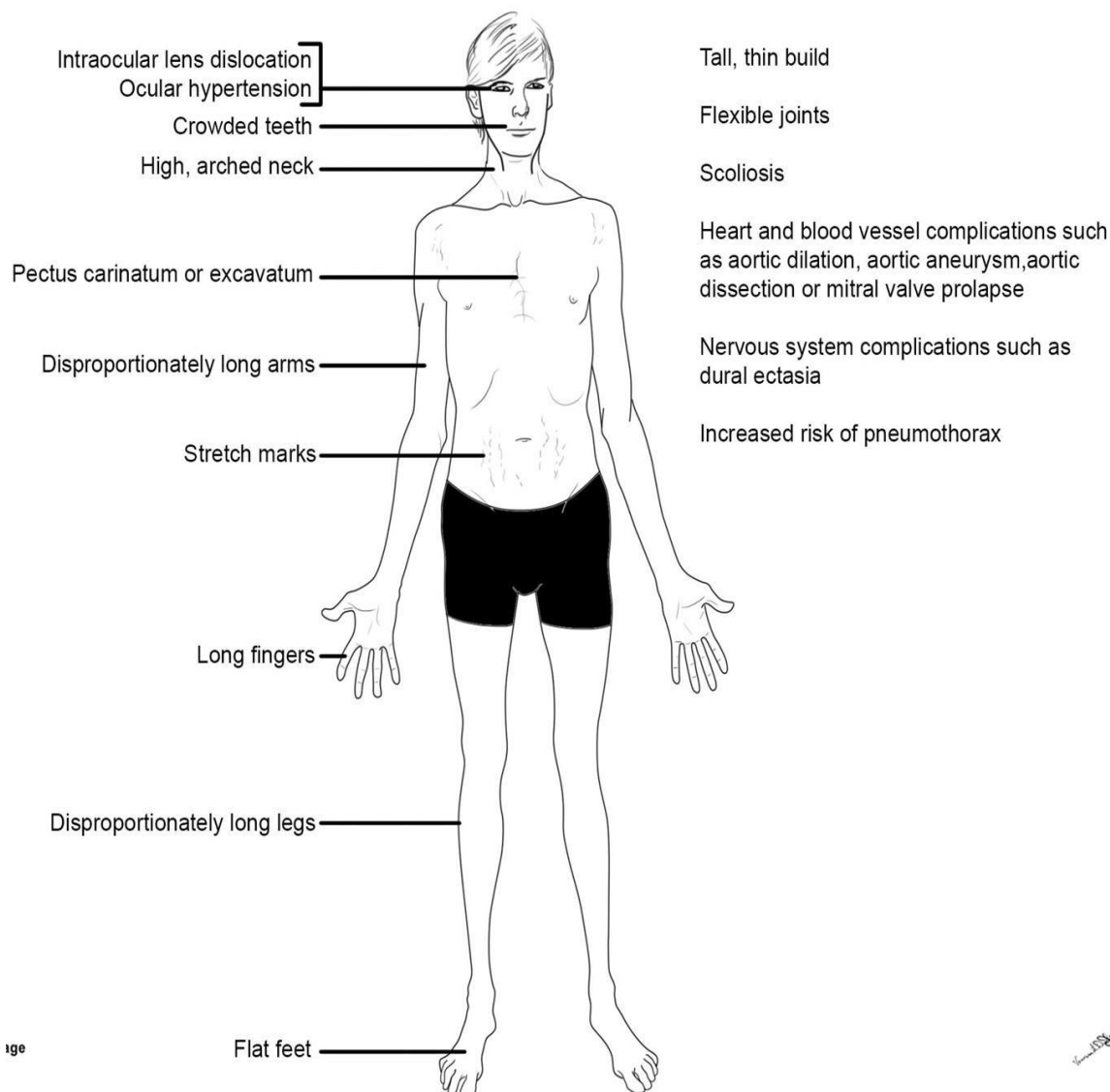
۳- اختلالات قلبی - عروقی (شیوع کمتر):

- ❖ اختلالات دریچه‌ای مانند نارسایی دریچه آئورت (aortic regurgitation) در اثر عدم حمایت تونیکا مدیا (aortic incompetence) و پرولاپس دریچه میترال (سندروم دریچه سست) و در نتیجه، نارسایی احتقانی قلب (CHF)
- ❖ اما مهم‌ترین عامل مرگ این افراد، آنوریسم و پارگی (dissection) آئورت است (عامل کم‌تر شایع: نارسایی قلبی).

- ❖ اختلالات اسکلتی در قفسه سینه به صورت پکتوس کاریناتوم (قفسه سینه برجسته یا سینه‌کبوتری) یا پکتوس اکس‌کواتوم (قفسه سینه فرورفته)
- ❖ دفرمیتی‌های ستون فقرات مانند کیفواسکولیوز شدید (گوزپشتی)
- ❖ فشردگی دندان‌ها روی هم
- ❖ قوس‌های کامی بلند (کام عمیق)

جزوه ۹۴: یکی از علائم (تست) سمیولوژیک این بیماران این است که اگر انگشت اشاره و شست خود را دور مچ خود حلقه بزنند، انگشتان روی هم می‌آیند چون خیلی بلندند (اراکنوداکتیلی).

Marfan Syndrome





گاهی عوارض شدید احشایی مانند پارگی‌های مربوط به ارگان‌های توخالی مانند رحم و روده و پارگی‌های عروق به دلیل ضعف در جدارهای آن‌ها، در این بیماری دیده می‌شود.

اساس مولکولی:

کمبود آنزیم لیزیل هیدروکسیلاز (مسئول ایجاد اتصالات متقاطع بین رشته‌های کلاژن)، سبب می‌شود که نوعی از این سندروم (EDS kyphoscoliosis) به صورت اتوزومال مغلوب (AR) بروز پیدا کند.

جزوه ۹۴: در EDS نوع کیفواسکولیوز، شکنندگی چشم همراه با پارگی قرنیه و جداسدن شبکیه رخ می‌دهد و نقص در ساخت کلاژن نوع ۱ و ۳ علاوه بر نقص در آنزیم لیزیل هیدروکسیلاز وجود دارد.

نقص در سنتز کلاژن نوع III به دلیل موتاسیون‌هایی ایجاد می‌شود که بر روی ژن COL3A1 اثر می‌گذارند (نوع عروقی EDS که عروق خونی و جدار کولون را درگیر می‌کند). این فرم از EDS، الگوی توارث اتوزومال غالب (AD) دارد.

نقص در تبدیل پروکلاژن نوع I به کلاژن، به دلیل موتاسیون در دو ژن مربوط به کلاژن I (COL1A1 و COL1A2) رخ می‌دهد. این نوع هم الگوی AD دارد.

در افراد مبتلا به سندروم مارفان، الیاف الاستیک در لایه تونیکا مدیای عروق تکه‌تکه شده و اتساع آنوریسمی و دیسکشن آئورت رخ می‌دهد (در اثر هایپرتنشن (HTN) یا افزایش سن نیز این اتفاق رخ می‌دهد).

سایر علائم سندروم مارفان: اختلالات پوستی به صورت ترک‌های پوستی (stretch marks) روی مفاصل فلکسوری و شکم و ران، اختلالات عضلانی به صورت هایپوتونی، اختلالات سیستم عصبی و افزایش احتمال پنوموتوراکس خودبه‌خودی (هوا در قفسه سینه)

سندروم اهلر دانلوس (EDS):

یک بیماری اتوزومال غالب به دلیل نقص در سنتز یا ساختار کلاژن (یعنی اختلال یا کمی است یا کیفی).

جزوه ۹۴: اگر میزان سنتز کم بوده ولی مولکول طبیعی باشد، اختلال نسبت به زمانی که مولکول غیرطبیعی است، خفیف‌تر خواهد بود زیرا اینجا نیز غالب منفی وجود دارد.

مولکول کلاژن، دارای سه زنجیره است. وقتی یک زنجیره مشکل پیدا می‌کند، assembling زنجیره‌ها دچار اختلال شده و کل مولکول غیرطبیعی می‌شود.

تیپ I کلاژن (استخوان)، تیپ II (غضروف) و تیپ III (جدار رگ)

این بیماری هتروژن است؛ به این معنی که نقص در ژن‌های متعددی می‌تواند به آن منجر شود.

حداقل ۶ واریانت بالینی و ژنتیکی (۶ نوع بیماری EDS) تاکنون شناسایی شده است.

عمده مشکلات مربوط به مکان‌هایی است که کلاژن زیاد دارند؛ مانند پوست (قابلیت اتساع بیش از حد به دلیل کاهش حالت ارتجاعی و الاستیسیته)، لیگامان‌ها (اتساع زیاد و شل شدن) و مفاصل (افزایش تحرک و خم‌شدگی).

بسیاری از افرادی که در سیرک کار می‌کنند و انعطاف‌پذیری بالایی دارند، مبتلا به EDS هستند.

شیلومیکرون‌ها به واسطه آنزیم لیپوپروتئین‌لیپاز (LPL) روی سلول‌های اندوتلیال و بافت‌های چربی و عضلات، مقداری از تری-گلیسیرید را از دست داده و با استفاده از آپوپروتئین‌های apoE و apoB-100 به IDL تبدیل می‌شوند. نسبت کلسترول به تری-گلیسیرید در IDL، نسبت به شلومیکرون، بالاتر است. IDL می‌تواند به LDL (لیپوپروتئین کم‌چگال) تبدیل شود که باز هم غنی از کلسترول است (معروف به کلسترول بد) و از نظر apoB-100 با آن مشترک است. IDL و LDL به واسطه رسپتور apoB-100 (LDL receptor) که روی هپاتوسیت‌ها و سلول‌های scavenger (پاکسازی کننده) قرار دارد، به آن‌ها متصل شده و جذبشان می‌شوند. پس از جذب توسط کبد، دو مسیر را پیش می‌گیرند: یا به صورت VLDL دوباره وارد گردش خون می‌شوند و یا به صورت استرهای کلسترول از طریق صفرا دفع می‌شوند.

جزوه ۹۴: در باند سانتیفریوژ، VLDL از همه بالاتر قرار گرفته و سپس به ترتیب، LDL، IDL و HDL قرار می‌گیرند.

متابولیسم LDL از طریق دو رسپتور صورت می‌گیرد:

- دو سوم ذرات LDL توسط مسیر LDL receptor متابولیزه می‌شوند (که ۷۵٪شان روی هپاتوسیت‌ها قرار دارند).
- یک سوم باقیمانده، توسط مسیر LDL scavenger receptor (رسپتوری برای فرم اکسید شده یا استیل شده LDL) متابولیزه می‌شوند که روی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها قرار دارند (در آترواسکلروز).

پس از شناسایی IDL و LDL توسط apoB-100 در سطحشان، به همراه رسپتورشان داخل وزیکل‌هایی که در سمت داخل غشایی-شان، پروتئین کلاترین (clathrin) قرار دارد، وارد هپاتوسیت می‌شوند. این وزیکل‌ها با لیزوزوم ادغام می‌شوند و داخل فاگولیزوزوم، به استرهای کلسترول و اسیدهای آمینه تبدیل می‌شوند.

افزایش کلسترول داخل سلولی، میزان فعالیت آنزیم هیدروکسی-متیل گلوکوتاریل کوآنزیم آ ردوکتاز (HMG-CoA reductase) (آنزیمی دخیل در سنتز کلسترول داخل سلولی) را مهار می‌کند. از طرفی، روی DNA و سنتز RNA اثر گذاشته و مانع از تولید بیشتر رسپتورهای سطح سلولی می‌شوند. بدین ترتیب، میزان بیشتری از کلسترول استریفیه و ذخیره شده (با فعال کردن آنزیم

جزوه ۹۴: در نوع کلاسیک EDS که الگوی توارث AD دارد، نقص در کلژن نوع ۵ وجود داشته و ژن‌های COL5A1 و COL5A2 دچار موتاسیون شده‌اند. در این نوع EDS، فتق‌های دیافراگمی دیده می‌شود.

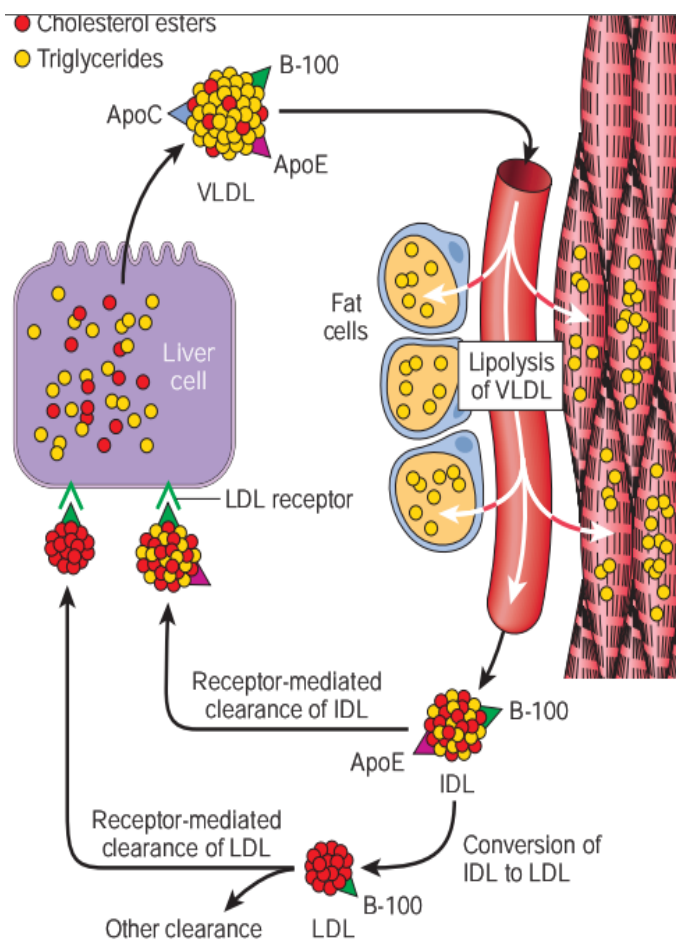
توارث اهلر دانلوس اکثراً به صورت اتوزومال غالب است، ولی یک مدل (نوع کیفواسکولوز یا آنزیمی) به صورت اتوزومال مغلوب است.

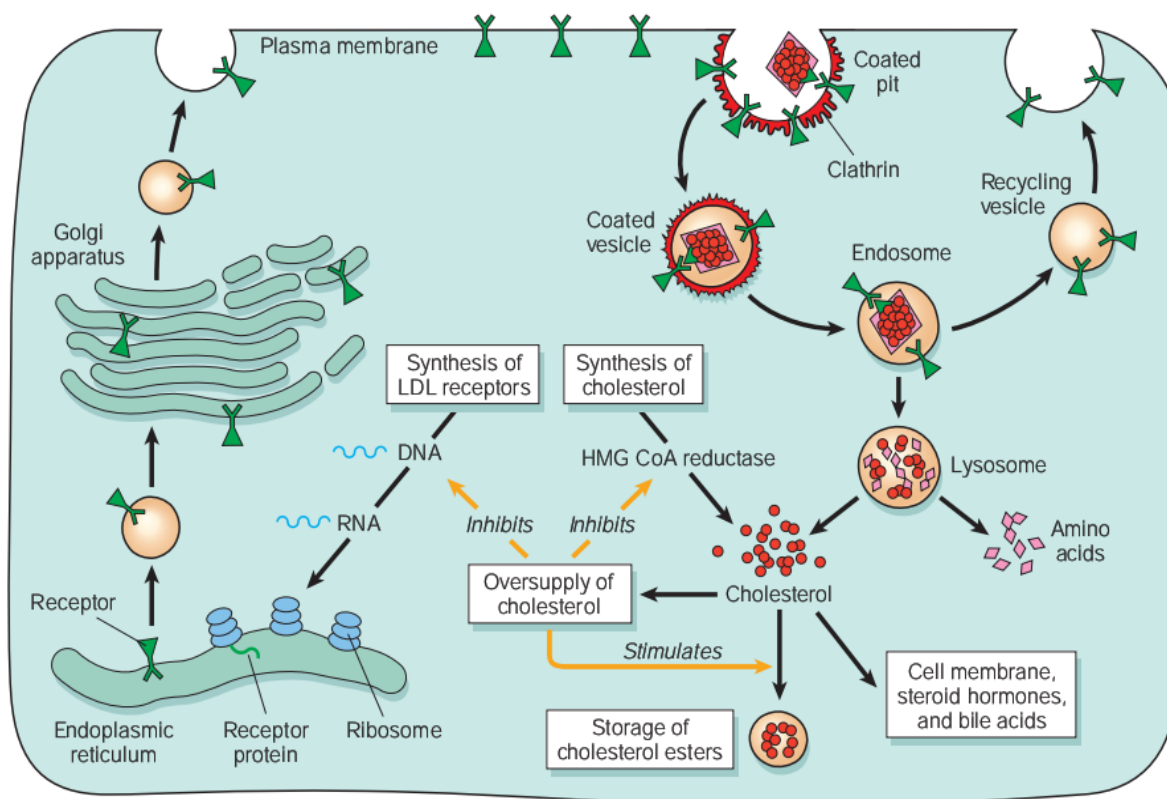
حال به بررسی مثالی از بیماری‌های ناشی از جهش در ژن‌های کدگذار پروتئین‌های گیرنده یا کانال‌ها می‌پردازیم.

هایپرکلسترولمی خانوادگی (FH):

یک بیماری اتوزومال غالب، به دلیل نقص در رسپتور LDL است. موتاسیون در این بیماری، از نوع loss of function است.

چربی غذا که توسط انتروسیت‌ها جذب می‌شود، عمدتاً به صورت شیلومیکرون داخل آن‌ها ساخته می‌شود که غنی از تری گلیسیرید است و از طریق لنفاتیک روده‌ای به خون تخلیه می‌شود.

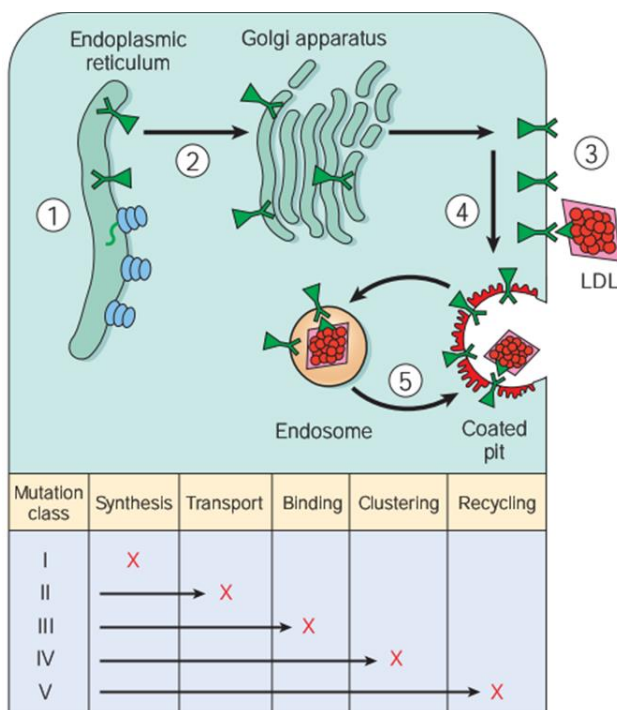




- کلاس II: رسپتور سنتز می‌شود اما از شبکه اندوپلاسمی (ER) به دستگاه گلژی منتقل نمی‌شود (شایع‌ترین).
- کلاس III: رسپتور به صورت طبیعی به LDL متصل نمی‌شود.

یا ACAT (acyl-CoA cholesterol acyl transferase) از طریق صفرا دفع می‌شود.

در هایپرکلسترولمی خانوادگی، LDL receptor روی هپاتوسیت‌ها نقص دارد.



Mutation class	Synthesis	Transport	Binding	Clustering	Recycling
I	X				
II		X			
III			X		
IV				X	
V					X

بنابراین در این بیماری، میزان کلسترول داخل هپاتوسیت‌ها کاهش می‌یابد. بنابراین آنزیم HMG-CoA reductase شروع به سنتز کلسترول داخل سلول کرده و دفع صفراوی کلسترول هم کاهش پیدا می‌کند که منجر به هایپرکلسترولمیا می‌شود.

افراد هتروزیگوت مبتلا به این بیماری، ۲ تا ۳ برابر و افراد هموزیگوت، ۴ تا ۵ برابر افراد عادی، شانس ابتلا به بیماری‌های آترواسکلروز مانند بیماری ایسکمی قلبی یا بیماری کرونری قلب (CHD) در سنین جوانی دارند.

بیش از ۹۰۰ موتاسیون مرتبط با FH شناسایی شده است.

این بیماری به ۵ کلاس تقسیم می‌شود:

- کلاس I: عدم سنتز رسپتور (ناشایع)

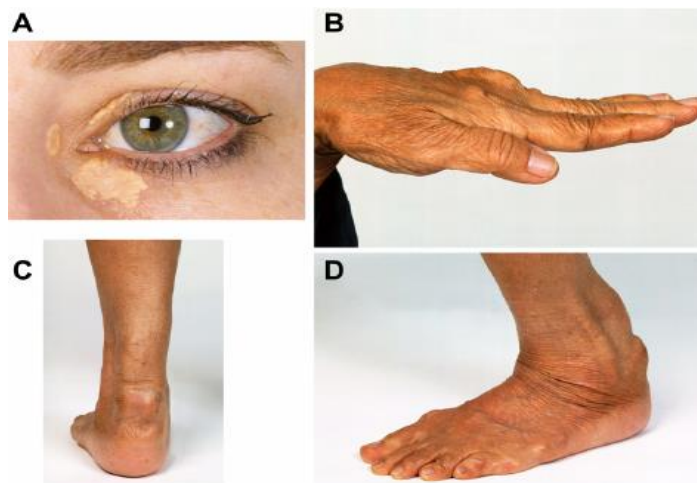
مبحث بیماری سیستمیک فیبروزیس توسط استاد
تدریس نشدند. در صورت علاقه به مطالعه، به صفحات
۱۱ و ۱۲ جلسه ۲۴ جزوه ۹۴ مراجعه کنید.

- کلاس IV: رسپتورها پس از اتصال به LDL، به داخل سلول کشیده نمی‌شوند (internalized نمی‌شوند).
- کلاس V: به دام افتادن رسپتورها داخل اندوزوم و عدم جدایی آن‌ها از LDL (عدم recycle رسپتور)

رابینز: نقش گیرنده‌های LDL در هومئوستاز کلسترول باعث طراحی داروهای خانواده استاتین شد که با مهار فعالیت آنزیم HMG-CoA reductase، باعث پیشبرد سنتز بیشتر گیرنده LDL و پایین آمدن سطح کلسترول پلاسما می‌شود.

علائم بالینی:

افراد هموزیگوت مبتلا به FH (دو الل معیوب)، خیلی سریع‌تر، در همان سال‌های آغازین زندگی (۲۰ سال اول)، علائم بالینی را نشان داده و گزانتوم‌های جلدی و مخاطی به رنگ زرد در آن‌ها دیده می‌شود که به دلیل رسوب ماکروفاژهای غنی از کلسترول در زیر پوست مناطقی از جمله پلک‌ها، تاندون آشیل و اطراف مفاصل است. این افراد دچار premature atherosclerosis و در نهایت، coronary artery disease می‌شوند و در صورت عدم درمان، مرگ و میر بالایی دارند (مرگ خودبه‌خودی و نکروز میوکارد).



جزوه ۹۴: گزانتوم نوعی تومور خوش‌خیم بافت نرم است. شایع‌ترین محل این تومور در دست است. گزانتوم معمولاً به صورت برجستگی‌های زیرپوستی لمس می‌شود. گزانتوم‌ها توده‌هایی از ماکروفاژها حاوی چربی هستند؛ این ماکروفاژها در پوست یا تاندون‌ها جمع می‌شوند یا در جدار رگها، پلاک‌های آترواسکلروز را می‌سازند.

پاتولوژی عمومی



جلسه بیست و پنجم: بیماری‌های ژنتیک (۲)

مدرس: دکتر زارع میرزایی

نویسنده: مریم نجفی راشد

تیروزین در مسیرهای مختلف؛ از جمله تولید پیگمان ملانین و مسیرهای عصبی نقش دارد.

نقص در آنزیم فنیل آمین هیدروکسیلاز سبب می شود که متابولیت های حد واسط نظیر کتون های فنیل آلانین در خون بالا برود و سپس در مغز تجمع یابند (اثر نورو توکسیک) و تیروزین نیز ایجاد نشود.

جزوه ۹۴: فنیل آلانین در این افراد ۵ تا ۶ برابر افراد معمولی است.

فنیل کتونوریا یک بیماری اتوزومال مغلوب است که به دلیل کمبود شدید آنزیم فنیل آمین هیدروکسیلاز ایجاد می شود. اگر تشخیص به موقع نبوده و رژیم های غذایی مخصوص تجویز نشوند، علائم بیماری عمدتاً به فرم عصبی بروز پیدا می کنند.

علامت اصلی بیماری: عقب ماندگی ذهنی شدید معمولاً طی ۶ ماه اول زندگی که یک سوم بیماران هرگز قادر به راه رفتن نبوده و دو سوم شان هرگز قادر به تکلم نیستند

سایر علائم: تشنج، سایر اختلالات نورولوژیک، کاهش پیگمان مو و پوست (مو و پوست روشن تر) و اگزما

جزوه ۹۴: به دلیل آزاد شدن متابولیت های واسطه ای از مسیرهای فرعی، در عرق و ادرار بدن، نوزاد بوی موش یا کپک می دهد.

خوشبختانه به دلیل غربالگری های روز سوم پس از تولد، امروزه این بیماران سریعاً شناسایی شده و بیماری شان با تجویز رژیم غذایی مخصوص (فنیل آلانین اندک) کنترل می شود.



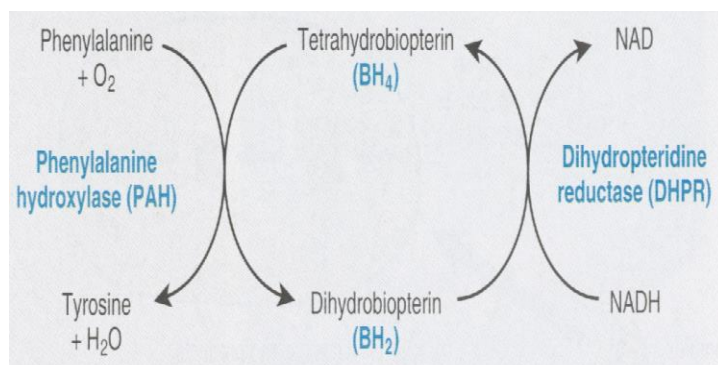
در این جلسه به بررسی مثال هایی از نقص های آنزیمی می پردازیم که بیماری های اتوزومال مغلوب هستند. این نقص ها به سه علت، بیماری ایجاد می کنند: تجمع واسطه های توکسیک یا محصولات مسیرهای مینور جایگزین، نقص در تولید محصول نهایی و یا ایجاد ترکیبات غیرفعالی که به سبب خاصیت فضایی یا تولید رادیکال های آزاد موجب اختلال در عملکرد سلول می شوند (نقص در غیرفعال کردن یک سوپسترای مخرب بافت مثلاً نقص در آلفا ۱ آنتی-تریپسین، سبب عدم غیرفعال سازی تریپسین در نوتروفیل ها و در نتیجه، آمفیزم ریوی می شود).

بیماری هایی که در اثر موتاسیون در ژن های کدکننده پروتئین های آنزیمی ایجاد می شوند:

- فنیل کتونوریا
- گالاکتوزمیا
- بیماری های ذخیره لیزوزومال (مانند بیماری تائیساکس (Tay-Sachs)، بیماری نیمن - پیک (Niemann-Pick)، بیماری گوشه (Gaucher) و بیماری موکوپلی ساکاریدوز (MPS))
- بیماری های ذخیره گلیکوژن

فنیل کتونوریا (PKU):

سیستم فنیل آمین هیدروکسیلاز:



فنیل آلانین، یک اسید آمینه ضروری است که نیمی از آن توسط آنزیم فنیل آمین هیدروکسیلاز (PAH)، به تیروزین تبدیل می شود.

متابولیت های حد واسط این سیستم، تتراهیدروبیوپترین (BH₄) و دی هیدروبیوپترین (BH₂) هستند.

طی این فرایند، NADH نیز توسط دی هیدروپتریدين ردوکتاز (DHPR) به NAD تبدیل می شود.

های تتراهیدروبیوپترین سبب اختلال در عملکرد این آنزیم می-
شوند. بیماری در این افراد، توسط رژیم غذایی مخصوص، امکان پذیر
نیست.

گالاکتوزمیا:

یک بیماری اتوزومال مغلوب که در ۱ نوزاد از هر ۳۰ هزار نوزاد
به دنیا آمده دیده می شود. فقدان آنزیم گالاکتوز-۱-فسفات
یوریدیل ترانسفراز (GALT) در این افراد وجود دارد. این آنزیم برای
تبدیل گالاکتوز به گلوکوز ضروری است.

گالاکتوز، گالاکتوز-۱-فسفات و سایر متابولیت ها شامل گالاکتیتول
در کبد، طحال، عدسی، کلیه و کورتکس مغز تجمع می یابند. علائم
بیماری به دلیل این تجمع است نه فقدان گلوکز.

بروز علائم بیماری: طی چند روز پس از تولد و به دنبال تغذیه با
شیر، به صورت استفراغ و اسهال و اختلال رشدی

عمده ارگان هایی که در این بیماری آسیب می بینند، عبارتند از:

✓ کبد: کبد چرب منجر به سیروز کبدی ← زردی طول-
کشیده و هپاتومگالی و افزایش آنزیم های کبدی در هفته
اول پس از تولد

جزوه ۹۴: در اثر متامورفوز چربی کبد چرب ایجاد می شود و به
مرور در اثر غیر طبیعی بودن سلول های کبد، بافت کبدی سیروز
شده و کلان، فیبروبلاست و بافت فیروز بین سلول ها رسوب کرده
و به صورت ندول در می آید و کبد ساختار طبیعی خود (صفحه هایی
از هپاتوسیت ها که در بین آن ها سینوزوئید قرار گرفته تا تبادل
مناسبی با خون داشته باشند) را از دست می دهد. در نهایت باید
پیوند کبد انجام شود.

✓ چشم: کاتاراکت (آب مروارید) طی هفته های اول

جزوه ۹۴: طی چند هفته به دلیل تجمع گالاکتیتول، تونسیسته
عدسی افزایش یافته و در نتیجه جذب آب بیشتر می شود که به
کدورت عدسی و کاتاراکت می انجامد.

✓ CNS: از دست رفتن سلول های عصبی، گلیوز و ادم
← نقایص نورولوژیک و گفتاری

آغاز بروز علائم بیماری: معمولاً در بدو تولد اما افزایش سطح فنیل-
آلانین پلاسما طی چند هفته بعدی رخ می دهد.

جزوه ۹۴: این افراد در زمان تولد به دلیل وابستگی به متابولیسم
مادر طبیعی هستند اما در عرض چند هفته فنیل آلانین افزایش
می یابد.

روش کنترل بیماری: رژیم غذایی با فنیل آلانین اندک در همان آغاز
زندگی

مادر مبتلا به PKU، می تواند متابولیت های فنیل آلانین را وارد بدن
جنین کرده و عوارض نوروتوکسیک نظیر عقب ماندگی شدید ذهنی
و آنومالی های متعدد مادرزادی از جمله میکروسفالی و اختلالات
قلبی در او ایجاد کند (سندروم maternal PKU). در این حالت
ریسک سقط خود به خودی نیز بالا می رود.

بنابراین مادران مبتلا به PKU باید رژیم فاقد فنیل آلانین را در
دوران بارداری رعایت کنند.

جزوه ۹۴: رژیم غذایی محدود و خاص فقط در چند سال اول
زندگی و تا زمانی که مغز در حال تکامل است ادامه پیدا می کند اما
ضروری است در مادری که به فنیل کتونوریا مبتلا است، در زمان
بارداری دوباره سطح فنیل آلانین با رژیم غذایی کاهش یابد.

موتاسیون ها در PKU:

حدود ۴۰۰ ال موتانت در ژن آنزیم فنیل آلانین هیدروکسیلاز
شناسایی شده است که منجر به نقص نسبی تا کامل آن می شوند.
در PKU کلاسیک، کبود آنزیم PAH آنقدر شدید است (با به
طور کل، فقدان آنزیم) که در عرض ۶ ماه عقب ماندگی ذهنی ایجاد
می شود.

در هایپر فنیل آلانیمی خوش خیم (Non-PKU hyper phenyl
alanine)، نقص نسبی در آنزیم PAH وجود دارد، آسیب
نورولوژیک به بیمار وارد نمی شود و فقط سطح فنیل آلانین سرم بالا
می رود.

۲ تا ۳ درصد تمامی موارد PKU، نقص آنزیمی به جز نقص در
PAH دارند (نقص در آنزیم ها یا کوآنزیم های متابولیسم BH4).
در این افراد ژن کد کننده PAH سالم است و در عوض، متابولیت-

بیماری های ذخیره لیزوزومال:

لیزوزومها، اجزای کلیدی مسیر هضم داخل سلولی و حاوی آنزیم-های هیدرولیتیک و اسیدهایرولازها هستند. لیزوزومها به واسطه Mannose residueها، اجزای هدف (بهویژه ارگانل های داخلی) را شناسایی کرده و با استفاده از آنزیم های مذکور، آن ها را هضم می کنند.

پاتوژن: لیزوزومها به دو شیوه ایجاد بیماری می کنند:

- ۱- لیزوزومها با "تجمع اولیه" ترکیبات ماکرومولکولی (بزرگ) خوب هضم نشده، آن قدر بزرگ و متعدد می شوند که عملکرد سلول را مختل می کنند.
- ۲- با "تجمع ثانویه" سوبستراهای اتوفاژیک مانند میتوکندری پیر، رادیکال های آزاد تولید می کنند که آپوپتوز را کلید می زند.

جزوه ۹۴: زنجیره ای از وقایع ثانویه نظیر فعالیت ماکروفاژها و آزاد شدن سایتوکاین ها سبب فعال شدن مسیرهای توکسیک دیگری خواهند شد. همچنین تجمع ارگانل های پیر نظیر میتوکندری های از کار افتاده سبب اختلال در فانکشن سلول، تولید رادیکال های آزاد و آپوپتوز خواهد شد.

بسته به بافتی که ماده به صورت غیرطبیعی تجمع پیدا کرده و مکانی که اکثر حذف آن ماده به صورت طبیعی در آن رخ می دهد، نوع بیماری متفاوت خواهد بود.

این بیماری ها بر اساس ماهیت بیوشیمیایی متابولیت تجمع یافته در دو دسته جای می گیرند:

- گلیکوژنوزها
- اسفنگولیپیدوزها (لیپیدوزها)، موکوپلی ساکاریدوزها و غیره.

رایبیز: نکات این بیماری ها: الگوی اتوزومال مغلوب، اغلب در نوزادان و کودکان، هپاتواسپلنومگالی ناشی از ذخیره واسطه های نامحلول در سیستم فاگوسیت های تک هسته ای و درگیری CNS همراه با آسیب نورونی

جزوه ۹۴: درمان این بیماری ها از طریق جایگزینی آنزیم (آنزیمی که وجود نداشته) و مهار تولید سوبسترا صورت می گیرد. گاهی

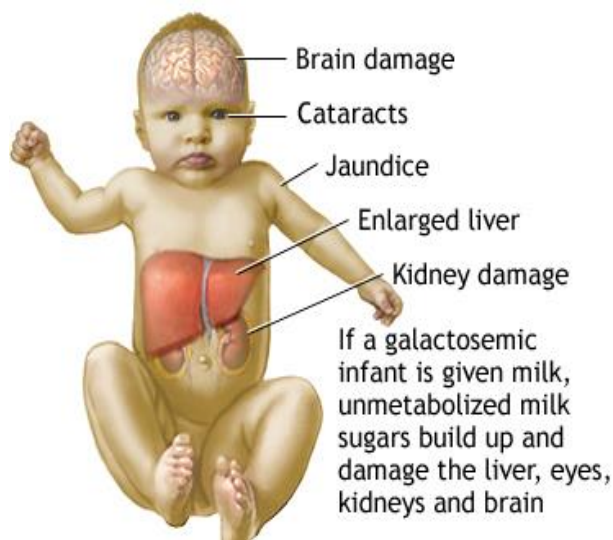
جزوه ۹۴: گلیوز: در سیستم عصبی سلول هایی از جمله میکروگلیا، آستروسیت و الیگودندروسیت وجود دارند که وظیفه پشتیبانی از نورون ها را برعهده دارند. در اثر آسیب به آکسون، این سلول ها تکثیر می شوند تا به ترمیم سلول های عصبی کمک کنند. در اثر تکثیر بیش از حد، گلیوز ایجاد می شود که گاهی با تومور اشتباه گرفته می شود. توجه کنید که به هر علتی که سلول های نورونی آسیب ببینند، سلول های گلیال تعدادشان زیاد می شود؛ مانند فیبروزی که به عنوان پاسخ در اثر آسیب به جاهای دیگر بدن رخ می دهد.

با وجود محدودیت غذایی نیز بیماران مسن تر به اختلالات تکلم و ناتوانی گوناغال دچار می شوند.

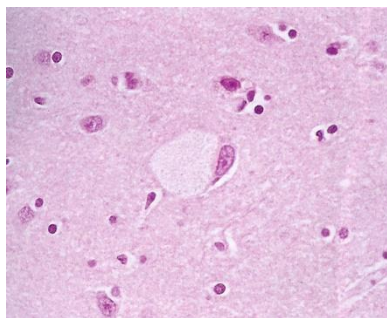
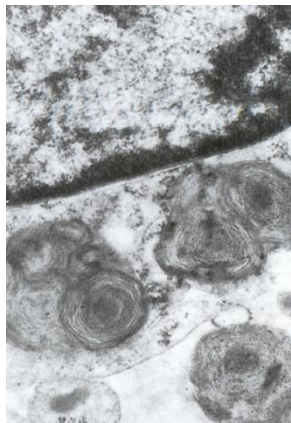
دو ویژگی این بیماری:

- ✓ آمینواسیدوری (تجمع گالاکتوز و گالاکتوز-۱-فسفات در کلیه و اختلال در بازجذب اسید آمینه در توبول پروکسیمال)
- ✓ افزایش احتمال سپتیمی برق آسا و مرگبار با E.Coli (اثر بر ایمنی بدن)

کنترل بیماری: حذف گالاکتوز از رژیم غذایی؛ حداقل برای ۲ سال اول زندگی



در تصویر سمت راست، یک نورون واکوتلیزه و کفآلود را به دلیل تجمع GM2 می‌بینید. شکل سمت چپ، تصویر میکروسکوپ الکترونی از لیزوزوم‌های حاوی GM2 است که به آن نمای پوست-پیازی (onion skin) داده است.



نحوه تشخیص بیماران هتروزیگوت: سنجش سطح هگزوز آمینیداز سرم یا آنالیز DNA، antenatal DX (تشخیص پیش از تولد از طریق آمینوسنتز)

۲- بیماری نیمن - پیک (Niemann-Pick):

نقص در آنزیم اسید اسفنگومیلیناز و بنابراین اختلال در شکست اسفنگومیلین به سرامید و فسفوریل کولین (تیپ A و B بیماری)

ژن مربوط به این بیماری، روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد.

متابولیت اصلی تجمع‌یافته: اسفنگومیلین در لیزوزوم‌های ماکروفاژها

اختلال در سیستم رتیلولاندوتلیال و سیستم عصبی

دو علامت عمده: ارگانومگالی (هیپاتومگالی، اسپلنومگالی و اختلال در غدد لنفاوی) و علائم عصبی

تیپ A بیماری: کمبود شدید یا فقدان آنزیم اسید اسفنگومیلیناز

ارگان متأثر: سلول‌های فاگوسیت کبد، طحال، مغز استخوان، غدد لنفاوی، ریه‌ها و نورون‌ها

ارگان‌های احشایی بزرگ شده و زوال شدید عصبی در دوران شیرخوارگی ایجاد می‌شود.

آنزیم تولیدشده یک پروتئین جهش‌یافته بوده که مستعد misfolding است و می‌توان به طریقی، این پروتئین‌های غیرطبیعی را تثبیت کرد.

۱- بیماری تائیساکس (Tay-Sachs):

نام دیگر: گانگلیوزیدوز GM2

شایع‌ترین بیماری در بین بیماری‌های گانگلیوزیدوزها

نقص در زیرواحد بتای هگزوز آمینیداز A. این آنزیم برای تجزیه گانگلیوزید GM2 ضروری است.

اصلاحیه: در چاپ قدیم کتاب و نیز در اسلاید، به اشتباه زیرواحد آلفا نوشته شده است.

متابولیت اصلی تجمع‌یافته: گانگلیوزیدها

ارگان تحت تأثیر: بیش از همه مغز (که بیشترین درگیری را در متابولیسم گانگلیوزیدها دارد)

فرد مبتلا در بدو تولد، طبیعی به نظر می‌رسد.

ضعف حرکتی: شروع در ۳ تا ۶ ماه اول و به دنبال آن MR (عقب-ماندگی ذهنی)، نابینایی و اختلالات شدید نورولوژیک

مرگ طی دو تا ۳ سال اول

در جریان این بیماری، گانگلیوزید GM2 در نورون‌ها، آکسون‌ها و سلول‌های گلیال ذخیره می‌شود.

تغییرات آناتومیک در CNS، PNS، سیستم اتونوم و شبکه

سلول‌های متأثر، متورم شده و نمای فومی شکل (کفآلود) به دلیل تجمع چربی پیدا می‌کنند.

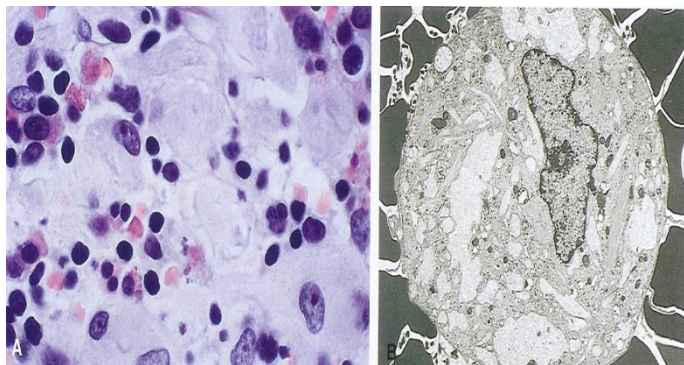
در طول زمان، تخریب نورون‌ها، تکثیر میکروگلیاها و تجمع لیپیدهای پیچیده در فاگوسیت‌های داخل بافت مغز رخ می‌دهد.

جزوه ۹۴: در این بیماری، تخریب پیش رونده نورون‌ها و همچنین گلیوز (افزایش سلول‌های گلیال به‌ویژه میکروگلیاها) را داریم.

۳- بیماری گوشه (Gaucher):

موتاسیون در ژن کدکننده آنزیم گلوکوزیل سرامیداز (یا گلوکوسربروزیداز) - بنابراین در این بیماری، جدایی بنیان گلوکز از سرامید دچار نقص می شود.

۵ واریانت بیماری، از موتاسیون های الی مختلف شناسایی شده اند. متابولیت تجمع یافته: گلوکوزیل سرامید در سلول های فاگوسیتیک تک هسته ای و به ویژه ماکروفاژهای بافت های رتیکولاندوتلیال گلوکوسربروزید (نوع گلیکولیپید) به طور طبیعی از تجزیه سلول های خونی پیر به وجود می آید اما در این بیماران تجزیه نمی شود. سلول های فاگوسیتیک بدن در کبد، طحال و مغز استخوان قرار دارند و در این بیماری بسیار بزرگ می شوند (سلول های گوشه). این سلول ها به بافت، نمای کاغذ چین خورده (چروک) داده و برخلاف دو نوع قبلی بیماری، واکولیزه و کف آلود نمی شوند.



جزوه ۹۴: سلول گوشه، اختصاصی بیماری گوشه نیست و در بعضی بیماری های دیگر هم دیده می شود ولی در این بیماری اهمیت زیادی دارد و ما را به تشخیص نزدیک می کند. وقتی با میکروسکوپ الکترونی آن را می بینیم، مواد درون آن به صورت تکه تکه و شکسته دیده می شوند.

بیماری فقط به دلیل ذخیره گلوکوزیل سرامید در سلول ها بروز نمی یابد؛ بلکه در آن، ماکروفاژها نیز توسط سایتوکاین های IL-2، IL-6 و TNF آزاد شده از ماکروفاژ درگیر، بیش از حد فعال می شوند و در پاتوژنز بیماری نقش دارند.

تیپ ۱ بیماری گوشه: ۹۹٪ موارد بیماری - فرم غیر نوروپاتیک مزمن - درگیری استخوانی مشهود در معاینه بالینی یا رادیوگرافی

مشخصات میکروسکوپی: واکولیزاسیون و فومی (کف آلود) شدن ماکروفاژها به دلیل تجمع اسفنگومیلین، بزرگ شدن و واکولیزه شدن نورون ها

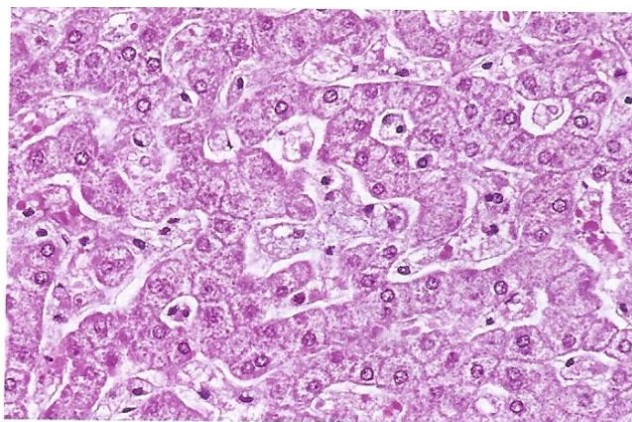
مرگ طی سه سال اول زندگی

روش تشخیص: بررسی فعالیت آنزیم اسید اسفنگومیلیناز در WBC ها یا فیبروبلاست های کشت داده شده

تیپ B بیماری: کمبود نسبی آنزیم اسید اسفنگومیلیناز

ارگانومگالی اما بدون علائم نورولوژیک

تصویری از بافت کبد بیمار مبتلا به نیم - پیک را مشاهده می کنید. می بینید که هپاتوسیت ها طبیعی هستند اما ماکروفاژهای کبد (سلول های کوپفر)، بزرگ شده، کف آلود هستند و سینوزوئیدها را کاملاً پر کرده اند. زیر میکروسکوپ الکترونی، دیده می شود که لیزوزوم های این سلول ها، حاوی اجسامی مانند myelin figure هستند که به دلیل خطوط تیره و روشن، به آن ها اجسام گورخری (zebra body) می گویند.



تیپ C بیماری (NPC): از نظر سطح بیوشیمیایی و مولکولی با دو تیپ دیگر متفاوت است. این تیپ از تیپ A و B شایع تر بوده و در آن، موتاسیون در ژن های NPC1 و NPC2 رخ داده است.

علت بروز بیماری، نقص اولیه در انتقال لیپید است. کلسترول و گانگلیوزیدها (GM1 و GM2) در سلول های متأثر تجمع پیدا کرده و علائم نورولوژیک ظاهر می شوند اما ارگانومگالی رخ نمی دهد.

تیپ ۲ بیماری گوشه: شدیدترین تیپ بیماری - درگیری شدید CNS و کشنده (ظرف دو سال اول زندگی به علت hydrops fetalis)

تیپ ۳ بیماری گوشه: درگیری مغز و احشا. این تیپ، دیرتر از تیپ ۲ بروز پیدا کرده و خفیف تر است.

👉 نکته: در تیپ ۲ و ۳، کبد و طحال نیز درگیر هستند.

👉 نکته: تیپ ۱ و ۳ بیماری گوشه در هر سنی ممکن است بروز پیدا کند و اختصاص به دوران کودکی ندارد.

👉 نکته: بین پارکینسون و گوشه ارتباطاتی دیده شده است. یک سری از بیماران پارکینسونی، در آنزیم گلوکوزیل سرامیداز نقص دارند. همچنین شانس بروز پارکینسون در بیماران مبتلا به گوشه، ۲۰ برابر افراد طبیعی است.

جزوه ۹۴: تشخیص گوشه: اندازه گیری سطح گلوکوسربروزیداز در گلبول سفید یا فیبروبلاست های کشت داده شد.

درمان: درمان مادام العمر با جایگزینی آنزیمی که کمبود آن وجود دارد، انجام می شود. درمان موقت هم با تجویز آنزیم گلوکوسربریداز نشتاز انجام می شود که از تشکیل سرامید جلوگیری می کند (در واقع سوبسترای کمتری تولید می شود).

(استئوپنی، ضایعات لیتیک کانونی و استئونکروز) در ۷۰ تا ۱۰۰ درصد بیماران مبتلا به تیپ ۱

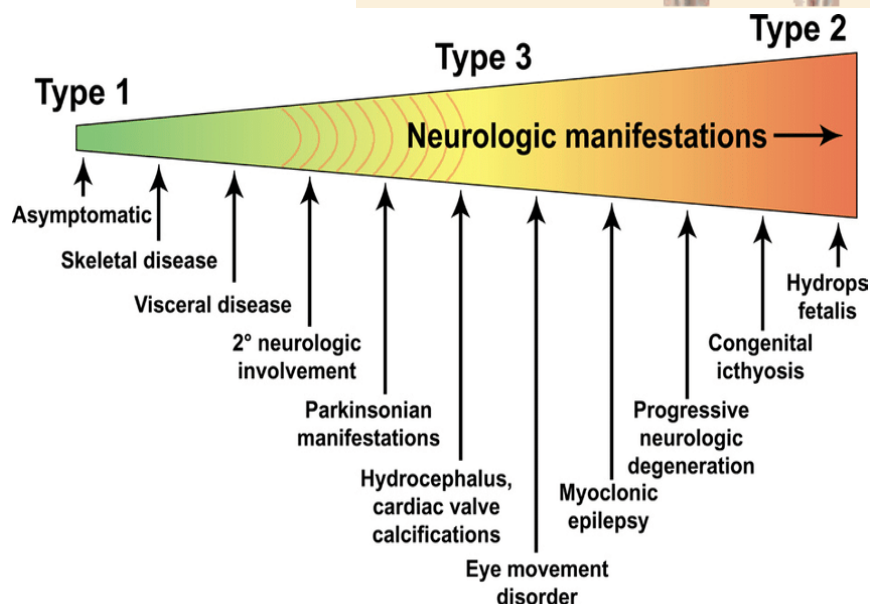
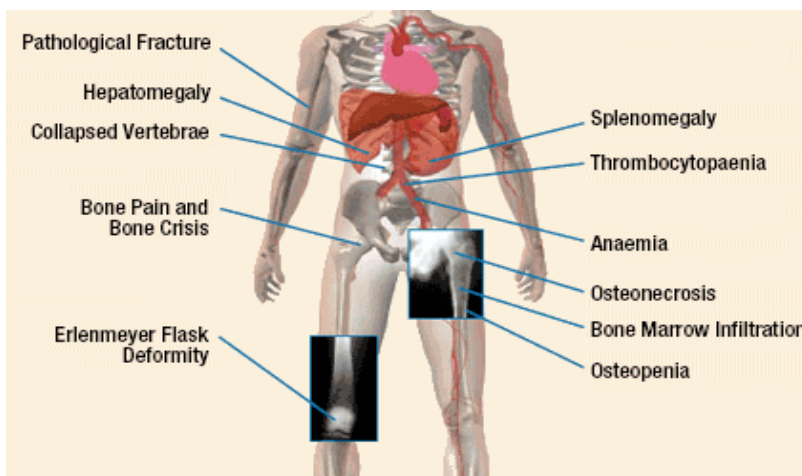
جزوه ۹۴: در این بیماران استئونکروز رخ می دهد زیرا در اثر آزاد شدن برخی سایتوکاین ها، حجم و جرم استخوان کم می شود.

هیپاتواسپلنومگالی بدون درگیری CNS و حضور سلول های گوشه در کبد، طحال، غدد لنفاوی و مغز استخوان

در این بیماری مغز استخوان متسع شده و فرسایش های قشری استخوان دیده می شود.

تشخیص: ضایعات اسکلتی (تومورمانند) در X-ray و کاهش عناصر مغز استخوان، سنجش سایتوکاین های تولید شده توسط ماکروفاژها

این تیپ بیماری، خطر جدی برای بیمار نداشته و با حیات سازگار است (عدم کاهش طول عمر).



۴- موکوپلی ساکاریدوز (MPS):

موکوپلی ساکاریدها بخشی از ماده زمینه‌ای تولیدشده توسط فیبروبلاست‌های بافت همبند هستند که مقادیر اضافه آن‌ها باید تجزیه شود.

۷ تیپ بیماری (MPS1-7) بر اساس نوع موتاسیون

متابولیت‌های اصلی تجمع‌یافته: انواعی از موکوپلی ساکاریدها از جمله درماتان سولفات، هپاران سولفات، کراتان سولفات و کندروئیتین سولفات

ارگان‌های درگیر: کبد، طحال، قلب و عروق خونی

بنابراین ارگانومگالی (بزرگی کبد و طحال)، اختلالات قلبی (بیماری ایسکمی قلبی و اختلالات دریچه‌ای) و اختلالات عروقی (بیماری شریان کرونر زودرس) در این بیماری ایجاد می‌شود.

علائم: فرم چهره خشن، کدورت قرنیه، سفتی مفاصل، عقب‌ماندگی ذهنی و دفرمیتی‌های اسکلتی

تشخیص: شناسایی ماکروفاژها و فیبروبلاست‌هایی که حاوی مواد PAS+ (periodic acid-Schiff) هستند یا سنجش سطح آنزیم‌های مربوطه در لوکوسیت‌ها

تمام تیپ‌های بیماری، الگوی توارث اتوزومال مغلوب دارند؛ به جز تیپ ۲ که سندروم هانتز (Hunter) نامیده شده و یک بیماری X-linked مغلوب است.

دو تیپ این بیماری که از سایر تیپ‌ها شایع‌ترند:

تیپ ۱ بیماری MPS (MPS1): طیفی از سه بیماری، خفیف تا شدید (سندروم هارلر (هرلر یا هورلر)، سندروم هارلر-شای (Hurler-Scheie) و سندروم شای (Scheie))

نقص در آنزیم آلفا - ال - ایدورونیداز (α -l-Iduronidase)

علائم سندروم هارلر: ارگانومگالی، کدورت قرنیه، صورت زمخت، زبان بزرگ، دفرمیتی‌های اسکلتی

تجمع درماتان سولفات و هپاران سولفات در سیستم فاگوسیت مونوکلونال، فیبروبلاست‌ها، اندوتلیوم و سلول‌های سنگفرشی دیواره عروق و نورون‌ها

تشخیص: سلول‌های متورم با سیتوپلاسم روشن (PAS+)

سن بروز علائم: ۶ تا ۲۴ ماهگی

امید به زندگی: ۶ تا ۱۰ سال

مرگ: معمولاً به دلیل مشکلات قلبی (ضایعات اندوتلیال و اندوکاریال به دلیل تجمع MPS در عروق کرونری و دریچه‌های قلبی)

تیپ ۲ بیماری MPS (MPS2) یا سندروم هانتز:

الگوی توارث X-linked

عدم کدورت قرنیه - تظاهرات بالینی خفیف‌تر

نقص در آنزیم ال - ایدورونات سولفاتاز (L-iduronate sulfatase)

تجمع سوبستراهای مشابه

بیماری‌های ذخیره گلیکوژن (GSD) یا گلیکوژنوز:

انواعی از بیماری‌های نقص آنزیمی که یا در تبدیل گلوکز به گلیکوژن یا در تجزیه گلیکوژن به گلوکز اختلال دارند.

بسته به ارگان درگیر، نوع گلیکوژن ذخیره و این‌که نقص آنزیم در کدام قسمت سلول است، نوع بیماری متفاوت خواهد بود.

برای مثال، در بیماری پمپه (Pompe)، نقص آنزیم در لیزوزوم است. بنابراین این بیماری علاوه بر این که یک بیماری ذخیره گلیکوژن است، یک نقص آنزیمی لیزوزومال هم محسوب می‌شود.

در کبد و عضله، تبدیل گلوکز به گلیکوژن و تجزیه گلیکوژن به گلوکز، صورت می‌گیرد. وقتی سطح گلوکز داخل سلول بالا می‌رود، با واسطه آنزیم‌های زیر، گلوکز به گلیکوژن تبدیل می‌شود (گلیکوژنز):

- ✓ آنزیم گلوکز-۶-فسفاتاز: نقص در بیماری فون ژیرکه (von Gierke) (تیپ I بیماری GSD)
- ✓ آنزیم لیزومال اسید مالتاز: نقص در پمپه (تیپ II بیماری GSD)
- ✓ آنزیم branching: نقص در تیپ IV بیماری GSD

انواع بیماری‌های GSD (گلیکوژنوز):

نوع کبدی (هیپاتیک) یا تیپ I بیماری GSD:

بیماری فون ژیرکه - نقص در آنزیم گلوکز-۶-فسفاتاز

بزرگ شدن کبد و هایپوگلاسمی

فسفریلاز کبدی و آنزیم debranching نیز در تجزیه گلیکوژن دخیل‌اند و نقص در آن‌ها می‌تواند به نوع کبدی GSD بینجامد.

نوع میوپاتیک:

بیماری مک‌آردل (McArdle) یا GSD V:

- نقص در آنزیم‌های دخیل در گلیکولیز (فسفریلاز عضلانی)
- کرامپ (گرفتگی) و درد عضلات مخطط پس از ورزش، میوگلوبینوری و افزایش سطح لاکتات خون

بیماری پمپه یا GSD II:

- نقص در آنزیم لیزوزمال اسید مالتاز
- احتمال رسوب گلیکوژن در هر ارگانی (به دلیل این که یک نقص لیزوزومی است)
- علامت غالب: کاردیومیگالی (بزرگ شدن قلب)

جزوه ۹۴: بیماری پمپه در گروه بیماری‌های میلیوز قرار دارد (نه در گروه هیپاتیک و نه در گروه میوپاتیک) که با جدول صفحه بعد نیز مطابقت دارد.

گلیکوژنوز brancher یا GSD IV:

- رسوب فرم غیرطبیعی گلیکوژن
- اثرات شدید روی کبد، قلب و عضلات

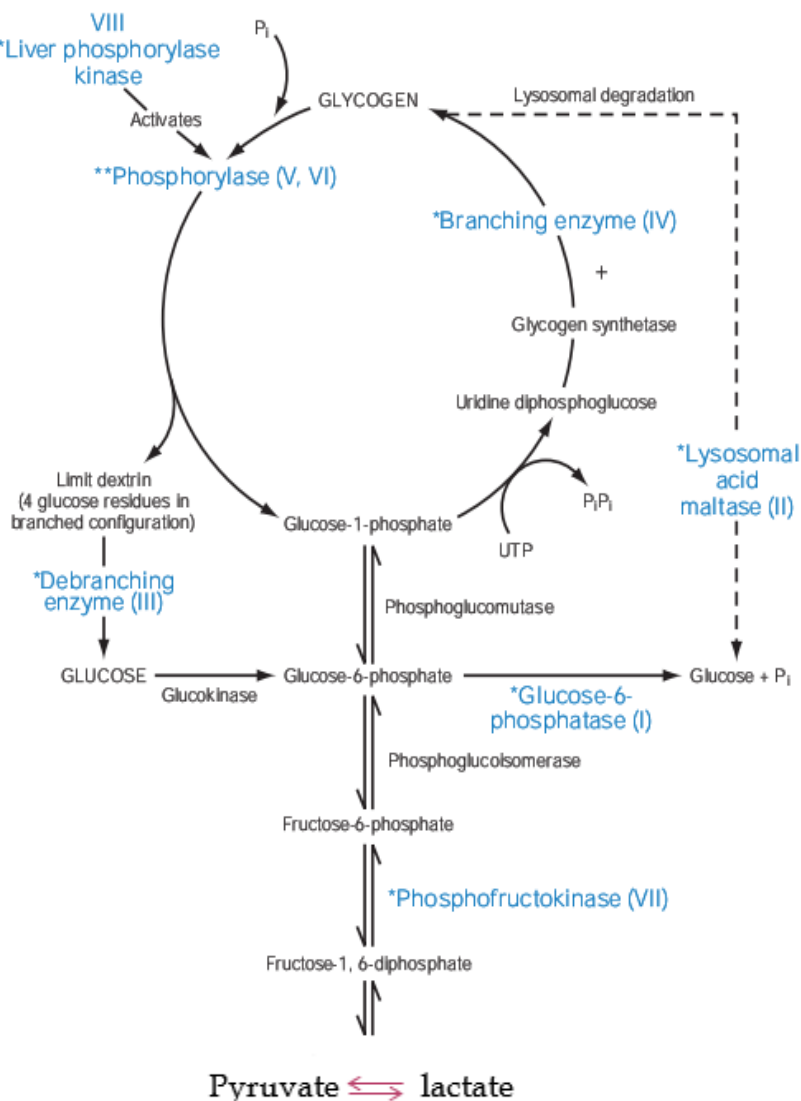
بالعکس؛ وقتی سطح گلوکز پایین می‌آید، با واسطه آنزیم‌های زیر، گلوکز به گلیکوژن تبدیل می‌شود (گلیکولیز):

✓ آنزیم فسفریلاز کیناز کبدی: نقص در تیپ VIII بیماری

✓ آنزیم فسفریلاز: نقص در تیپ V و VI بیماری

✓ آنزیم debranching: نقص در تیپ III بیماری

✓ آنزیم فسفوفروکتو کیناز: نقص در تیپ VII بیماری



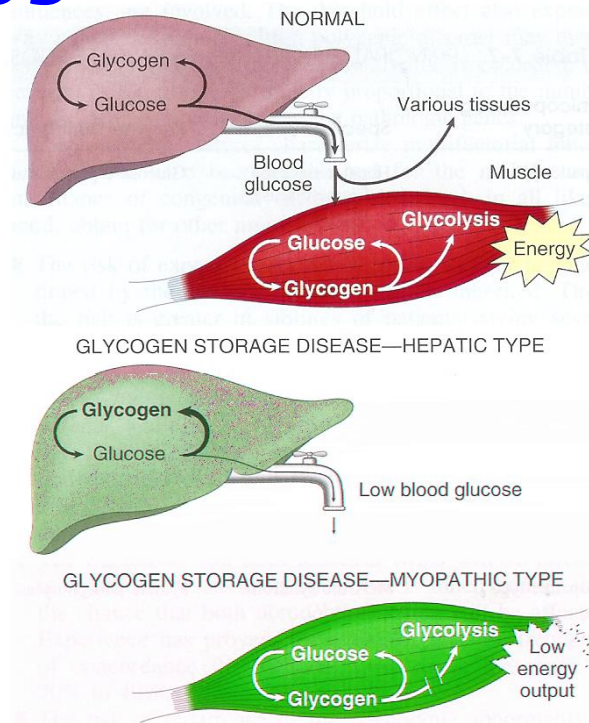


Table 7-7. PRINCIPAL SUBGROUPS OF GLYCOGENOSES

Clinicopathologic Category	Specific Type	Enzyme Deficiency	Morphologic Changes	Clinical Features
Hepatic type	Hepatorenal (von Gierke disease, type I)	Glucose-6-phosphatase	Hepatomegaly: intracytoplasmic accumulations of glycogen and small amounts of lipid; intranuclear glycogen Renomegaly: intracytoplasmic accumulations of glycogen in cortical tubular epithelial cells	In untreated patients, failure to thrive, stunted growth, hepatomegaly, and renomegaly. Hypoglycemia due to failure of glucose mobilization, often leading to convulsions. Hyperlipidemia and hyperuricemia resulting from deranged glucose metabolism; many patients develop gout and skin xanthomas. Bleeding tendency due to platelet dysfunction. With treatment (providing continuous source of glucose), most patients survive and develop late complications (e.g., hepatic adenomas).
Myopathic type	McArdle syndrome (type V)	Muscle phosphorylase	Skeletal muscle only—accumulations of glycogen predominant in subsarcolemmal location	Painful cramps associated with strenuous exercise. Myoglobinuria occurs in 50% of cases. Onset in adulthood (>20 yr). Muscular exercise fails to raise lactate level in venous blood. Compatible with normal longevity.
Miscellaneous type	Generalized glycogenosis (Pompe disease, type II)	Lysosomal glucosidase (acid maltase)	Mild hepatomegaly: ballooning of lysosomes with glycogen creating lacy cytoplasmic pattern Cardiomegaly: glycogen within sarcoplasm as well as membrane-bound Skeletal muscle: similar to heart (see Cardiomegaly)	Massive cardiomegaly, muscle hypotonia, and cardiorespiratory failure within 2 yr. Milder adult form with only skeletal muscle involvement presents with chronic myopathy.

پاتولوژی عمومی



جلسه بیست و ششم: بیماری‌های ژنتیک (۳)

مدرس: دکتر زارع میرزایی

نویسنده: مریم نجفی راشد

گروه جزوه‌نویسی ورودی ۹۷ دانشگاه علوم پزشکی ایران

بیماری‌های کمپلکس مولتی‌ژنیک (مالتی‌فاکتوریال):

برخلاف بیماری‌هایی که در جلسات قبل معرفی شدند و ناشی از موتاسیون در یک ژن اثرگذار بودند (بیماری‌های مندلی)، طیف وسیع‌تری از بیماری‌ها ناشی از موتاسیون در بیش از یک ژن هستند. اثر کدام از این ژن‌ها به تنهایی کم است اما وقتی اثرشان با هم جمع می‌شوند و عوامل محیطی نیز اضافه می‌شوند، بیماری ایجاد می‌کنند. به این بیماری‌ها، بیماری‌های کمپلکس مولتی‌ژنیک (پلی‌ژنیک) یا بیماری‌های با توارث چند عاملی (مالتی‌فاکتوریال) گفته می‌شود.

رایبند: دسته‌ای از بیماری‌های ژنتیکی تحت عنوان بیماری‌های هتروژنی وجود دارند که همانند بیماری‌های مندلی، یک ژن منفرد را درگیر می‌کنند ولی از آن جایی که از قوانین ساده مندل در وراثت پیروی نمی‌کنند، در دسته جداگانه‌ای قرار می‌گیرند.

یک سری شاخص‌های فیزیولوژیک نیز وجود دارند که حاصل توارث چند عاملی و پلی‌مورفیسم هستند؛ مثل قد، وزن، رنگ مو، فشار خون و غیره (هم تحت تأثیر چند ژن و هم محیط).

اما یک سری شاخص‌های بیولوژیک (بیماری‌ها) هم ناشی از پلی-مورفیسم‌هایی هستند که به تنهایی اثرات کم دارند (نفوذ کم) اما مجموعه چند پلی‌مورفیسم سبب بروز بیماری می‌شود؛ مثل دیابت شیرین (DM)، بیماری فشار خون (HTN)، نقرس، اسکیزوفرنی، اختلال دوقطبی و فرم‌هایی از بیماری قلبی مزمن (CHD) و اختلالات اسکلتی.

جزوه ۹۴: اختلالات دارای توارث مولتی‌ژنیک معمولاً زمانی رخ می‌دهند که پلی‌مورفیسم‌های متعدد و خاصی به صورت همزمان به ارث برسند.

بیماری‌های مرتبط با نقص در پروتئین‌های تنظیم‌کننده رشد سلول: در تقریباً ۵٪ تمامی کانسرها، موتاسیون‌های منتقل شده از رده سلول‌های زایا سبب بروز کانسر می‌شوند (کانسرهای فامیلیال) اما اکثر کانسرها، بیماری‌های مالیتی‌فاکتوریال هستند.

پلی‌مورفیسم: ژن‌هایی که حداقل دو حالت اللی دارند و هر کدام حداقل با احتمال ۱٪ در یک جمعیت امکان وقوع دارند، پلی-مورفیک نام داشته و به بروز هر ال آن‌ها، پلی‌مورفیسم می‌گویند.

رایبند: واریانت ژنتیکی که حداقل دو ال داشته و در حداقل یک درصد جمعیت رخ می‌دهد، پلی‌مورفیسم نام دارد.

مثلاً می‌گوییم ژن مربوط به گروه‌های خونی، پلی‌مورفیک است و گروه خونی AB یک پلی‌مورفیسم است.

پیش از این گفتیم که ژن آنزیم G6PD هم یک ژن پلی‌مورفیک است.

پلی‌مورفیسم‌های متفاوت، از نظر اهمیت با هم تفاوت دارند. برای مثال، از بین ۲۰ تا ۳۰ ژن پلی‌مورفیک که در ایجاد دیابت نوع I دخیل هستند، ۶ تا ۷ عدد بیشترین اهمیت را دارند. همچنین تعداد کمی از ال‌های HLA، مربوط به بیش از ۵۰٪ اختلالات ناشی از جایگاه ژنی مربوطه هستند (انواع بیماری‌های روماتیسمی، بیماری‌های خودایمنی، DM، HTN، و غیره).

برخی پلی‌مورفیسم‌ها در چندین بیماری مشترک‌اند؛ در حالی که برخی اختصاص به تنها یک بیماری دارند.

برای مثال، رابطه ژنوتیپ HLA-B27 با بیماری روماتیسمی Ankylosing spondylitis (AS) تقریباً اختصاصی است زیرا بروز این ژنوتیپ در این بیماران، ۱۰۰ برابر انسان‌های دیگر است. بنابراین از آن برای تشخیص این بیماری استفاده می‌شود.

جزوه ۹۴: ژن‌های کدکننده مولکول‌های HLA، پلی‌مورف‌ترین سیستم ژنی در ژنوم انسان هستند؛ به نحوی که به جز در موارد استثناء (مانند دوقلوهای همسان)، نمی‌توان دو نفر که از نظر HLA کاملاً match باشند را پیدا کرد.

در چه صورتی می‌گوییم یک بیماری، کمپلکس مولتی‌ژنیک است؟

- ۱- فرم‌های انتقال مندلی و کروموزومال رد شوند.
- ۲- بیماری، شدت‌های مختلفی بین بیماران نشان دهد.
- ۳- بیان متغیر (variable expressivity) و نفوذ کاهش‌یافته (reduced penetrance) حتی یک ژن نیز می‌تواند در این دسته در نظر گرفته شود.

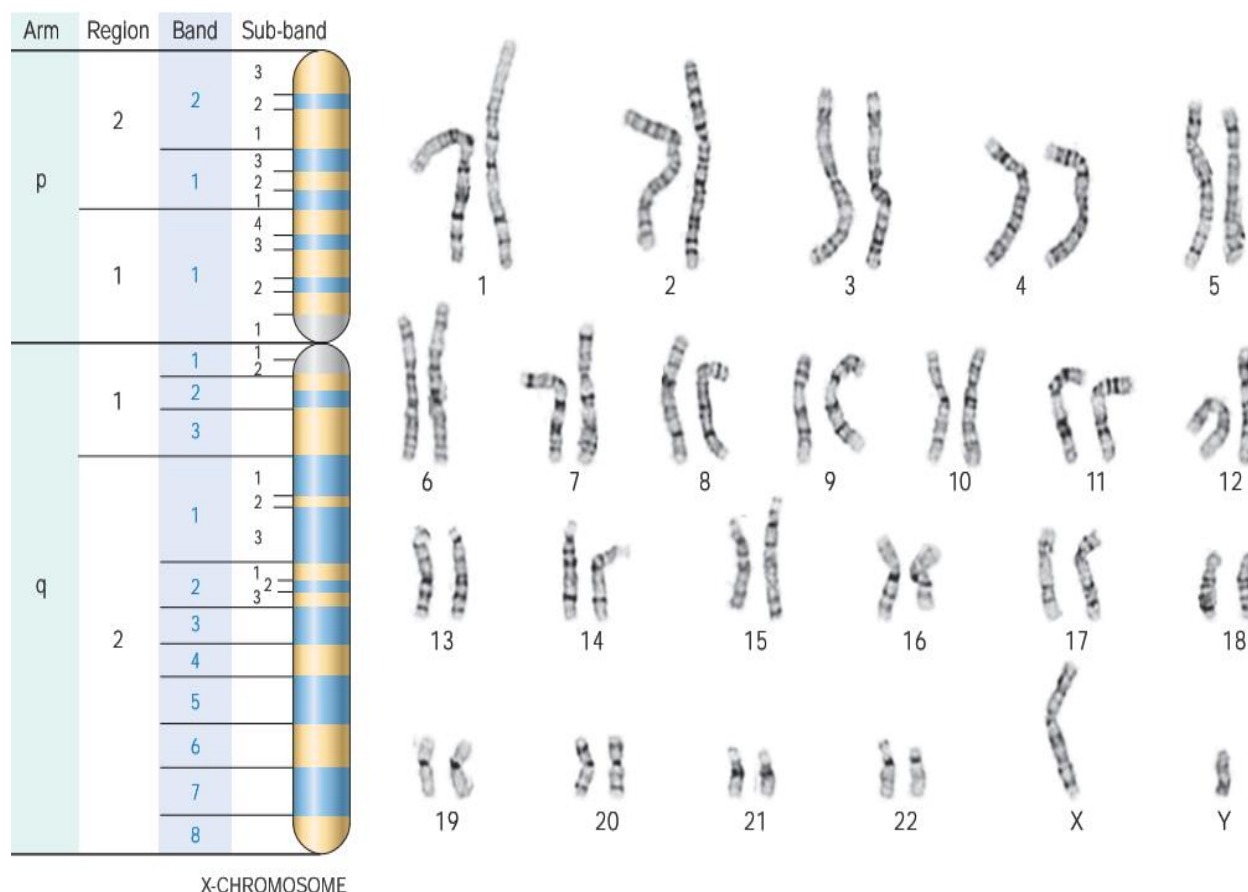
بیماری‌های کروموزومی (سیوزنتیک):

اختلالات کروموزومی شامل تغییرات در ساختار و یا تعداد کروموزوم‌هاست و نسبتاً شایع هستند (رابینز: یک نفر از هر ۲۰۰ نوزاد تازه متولدشده).

به تهیه نمای فوتوگرافیک از کروموزوم‌های رنگ‌شده در مرحله

در این روش می‌توان هر کروموزوم را مشاهده کرد و با بررسی باندهای روشن و تیره، شکست‌ها و سایر تغییرات بزرگ (در حد مگاباز) روی آن را شناسایی کرد.

در تصویر زیر، کاریوتیپ طبیعی یک مرد را با رنگ‌آمیزی G banding می‌بینید.



ناهنجاری‌های تعدادی:

پلی‌پلوئیدی یعنی حالتی که تعداد کروموزوم‌ها مضرب صحیحی از $(n=23)$ باشد $(4n, 3n)$ و غیره) معمولاً منجر به سقط خودبه-خودی می‌شود.

جزوه ۹۴: پلی‌پلوئیدی شایع‌ترین علت سقط‌های خودبه‌خودی است.

آنوپلوئیدی به حالتی گفته می‌شود که تعداد کروموزوم‌ها مضرب صحیحی از n نیست. علت اصلی آنوپلوئیدی، عدم انفصال (nondisjunction) است که در نتیجه‌ی آن، گامت یک

متافاز، به ترتیب اندازه، karyotyping می‌گویند.

استثنا: کروموزوم ۲۱ کوچکتر از کروموزوم ۲۲ است اما قبل از آن قرار گرفته است. کروموزوم X هم تقریباً هم‌اندازه کروموزوم ۶ است.

توقف سلول در متافاز، توسط مهارکننده‌های دوک میتوزی (مانند N-diacetyl-N-methylcolchicine) صورت می‌گیرد و سپس کروموزوم‌ها رنگ می‌شوند. متداول‌ترین روش رنگ‌آمیزی، گیمسا (G banding) است.

در رنگ آمیزی گیمسا، نواحی تیره (positive G band)، نواحی هتروکروماتین و نواحی روشن (negative or pale G band)، یوکروماتین هستند. معمولاً نواحی اطراف سانترومر، رنگ بندی متغیر دارند (variable bands).

انواع بازآرایی کروموزومی را در تصویر صفحه بعد می بینید. اولین بازآرایی شامل جابه جایی (translocation) است که دو تیپ اصلی آن عبارتند از: جابه جایی متعادل یا متقابل (balanced or reciprocal) و جابه جایی نامتعادل رابرتسونین (Robertsonian).

در جابه جایی متقابل (reciprocal)، شکستگی در حداقل دو کروموزوم، همراه با تبادل قطعات رخ می دهد. در صورتی که در این حالت، ماده ژنتیکی اضافه یا کم نشود، اصطلاحاً به آن جابه جایی متعادل (balanced) نیز گفته می شود. فردی که این تغییر در او رخ داده، سالم است و علائمی بروز نمی دهد. مگر این که این تغییر در رده سلول های زایا رخ داده باشد و هنگام گامتوژن و در نتیجه، تشکیل زیگوت، ماده ژنتیک در نسل بعد کم یا زیاد شود.

در جابه جایی Robertsonian، شکستگی در سانترومر یا نزدیک به سانترومر دو کروموزوم آکروسنتریک رخ می دهد و در نتیجه، از هر کروموزوم یک بخش بزرگ و یک بخش کوچک ایجاد می شود. بخش های بزرگ (معمولاً از بازوهای بلند) با پیوستن به هم، یک کروموزوم بسیار بزرگ (با دو بازوی بلند) تشکیل داده و بخش های کوچک (از بازوهای کوتاه) هم با اتصال به هم یک کروموزوم بسیار کوچک می سازند که این کروموزوم کوچک در اغلب موارد از بین می رود. باز هم به دلیل اینکه در این حالت، ماده ژنتیک کمی از دست می رود، خود فرد بدون علامت است اما اگر این جابه جایی در سلول های زایا رخ دهد، نسل بعد حتماً متأثر خواهد شد.

در تصویر بعدی، ایزوکروموزوم را می بینید. در مرحله آنافاز، به جای جدا شدن کروماتیدهای خواهری به صورت طولی، جدایی عرضی رخ می دهد و دو کروموزوم با بازوهای یکسان (یکی با دو بازوی بلند یکسان و دیگری با دو بازوی کوتاه یکسان) ایجاد می شوند.

در حذف شدگی (deletion)، بخشی از محتوای کروموزومی از دست می رود.

وارونگی (inversion): حالتی که تکه ای از کروموزوم جدا شده و به صورت وارونه در جای خود قرار می گیرد. اگر تکه جدا شده،

کروموزوم کمتر یا بیشتر خواهد داشت ($n+1$ یا $n-1$) و لقاح به تریزومی ($2n+1$) یا مونوزومی ($2n-1$) می انجامد. افزایش کروموزوم ها معمولاً توسط ارگانسیم بهتر از مونوزومی تحمل می شود.

مونوزومی اتوزومال (حذف یکی از کروموزوم های اتوزوم) با حیات سازگار نیست و نوزاد زنده متولد نمی شود (برخلاف مونوزومی X در سندروم ترنر).

عدم انفصال (nondisjunction): در مرحله آنافاز، کروموزوم های همولوگ در میوز ۱ یا کروماتیدهای خواهری در میوز ۲ یا میتوز، با هم مانده و جدا نمی شوند. در تقسیم میتوز اووم لقاح یافته، یک خطا می تواند سبب شود که یکی از سلول های دختر، ۳ کروموزوم و دیگری ۱ کروموزوم دریافت کند (به جای دریافت ۲ کروموزوم توسط هر کدام)؛ مثل موزائیسیم 45,X و 47,XXX

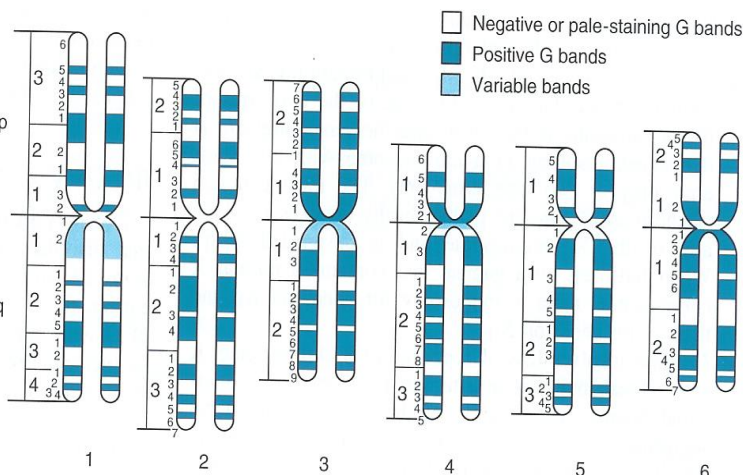
رایبند: موزائیسیم در کروموزوم های جنسی شایع تر است.

ناهنجاری های ساختاری:

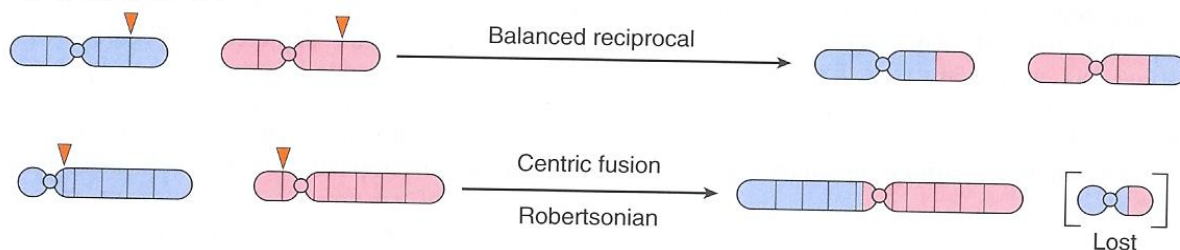
معمولاً به دلیل شکست کروموزومی و به دنبال آن، از دست رفتن، اضافه شدن یا بازآرایی ماده ژنتیک شکسته شده رخ می دهند.

به منظور رؤیت این ناهنجاری ها با روش های banding روتین، مقدار نسبتاً زیادی از DNA (تقریباً ۲ تا ۴ میلیون جفت باز (مگاباز)) باید درگیر باشند.

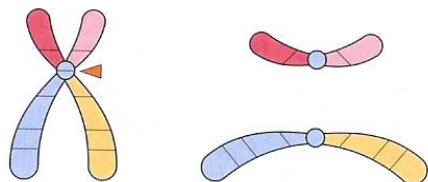
رزولوشن روش هیبریدیزاسیون فلورسنت درجا (in situ hybridization or FISH) بالاتر است. در این روش می توان تغییرات کیلوبازی را نیز مشاهده کرد.



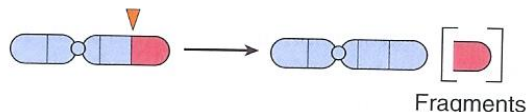
TRANSLOCATIONS



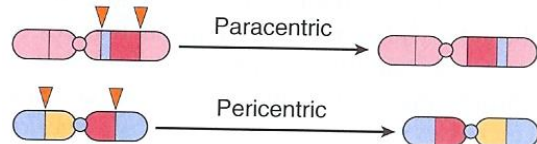
ISOCHROMOSOMES



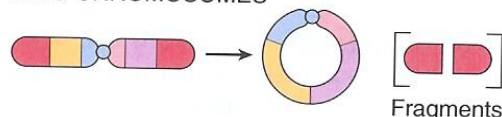
DELETIONS



INVERSIONS



RING CHROMOSOMES



نخورده) موفق به لقاح با یک گامت سالم شود، نتیجه چیزی جز تشکیل زیگوتی با سه نسخه از بازوی بلند کروموزوم ۲۱ (تریزومی بازوی بلند کروموزوم ۲۱) و تولد فرزند مبتلا به سندروم داون نخواهد بود. نکته قابل توجه این است که کاریوتایپ افرادی که با این مکانیسم و به لطف والدین حامل، به سندروم داون مبتلا شده- اند، از لحاظ تعداد کروموزوم طبیعی است ($2n=46$). در حقیقت این افراد ماده ژنتیکی اضافه دارند و نه تعداد کروموزوم اضافی.

چند اصطلاح و آدرس دهی در کاریوتیپ:

اگر بگوییم بازآرایی در 2q34 رخ داده، به معنی این است که این اتفاق در بازوی بلند کروموزوم شماره ۲، ناحیه (region) ۳ و باند ۴ رخ داده است.

47,XX,+21: فردی مؤنث با یک کروموزوم ۲۱ اضافی (دختری با تریزومی ۲۱)

q31;p14,t(2;5)(q31;p14): جابه جایی متقابل بین جایگاه q31 کروموزوم ۲ و جایگاه p14 کروموزوم ۵ در یک زن رخ داده است. این اتفاق منجر به صقت خودبه خودی یا تولد نوزادی با malformation می شود.

حاوی سانترومر نباشد، paracentric inversion و اگر حاوی سانترومر باشد، pericentric inversion رخ می دهد.

کروموزوم ring به نوعی از حذف شدگی گفته می شود که تکه های دو انتهای یک کروموزوم جدا شوند و دو انتهای کروموزوم باقیمانده، به هم بچسبند و تشکیل حلقه بدهند.

جزوه ۹۴: جابه جایی های رابرتسونین در والدین می تواند احتمال تولد فرزندان مبتلا به سندروم داون را افزایش دهد. جابجایی رابرتسونین بین کروموزومهای ۲۱ و ۱۴ (اغلب) و همین طور ۲۱ و ۲۲، بیشترین نقش را در این باره ایفا می کند. ابتلا به سندروم داون از این طریق، در مورد فرزندان والدینی که حامل جابه جایی بین 21q و 14q بوده اند، دیده می شود. در کاریوتایپ این افراد ۴۵ عدد کروموزوم رؤیت می شود (یکی از کروموزومهای ۲۱ این افراد به یکی از کروموزومهای ۱۴ آنها الحاق شده است اما کروموزوم ۲۱ دیگر دست نخورده باقی می ماند اما این افراد عملاً مشکل چندانی به جز تولید گامت های حامل دو کپی از بازوی بلند کروموزوم ۲۱ ندارند. این افراد گامت سالم نیز تولید می کنند اما اگر گامت حامل دو کپی از بازوی بلند کروموزوم ۲۱ (یک کپی در قالب کروموزوم حاصل از جهش رابرتسونین و دیگری در قالب کروموزوم ۲۱ سالم و دست-

- ناهنجاری‌های مربوط به کروموزوم‌های جنسی راحت‌تر تحمل می‌شوند و این ناهنجاری‌ها، علائم به مراتب خفیف‌تری نسبت به ناهنجاری‌های مربوط به کروموزوم‌های اتوزومال دارند.
- اغلب، اختلالات در کروموزوم‌های جنسی به صورت خودبه‌خودی است و نمی‌توان برای آن عاملی را در نظر گرفت.

خودبه‌خودی بودن یک ناهنجاری از دید رابینز: یعنی والدین افراد مبتلا از نظر کروموزومی طبیعی هستند و خطر رخداد مجدد چنین ناهنجاری‌ای در فرزندان دیگر، پایین است.

- در اکثر موارد، ناهنجاری‌های کروموزومی حاصل تغییرات جدید (de novo) هستند یعنی در مادر و پدر وجود ندارد.

اختلالات سیئوژنتیک مربوط به کروموزوم‌های اتوزومال:

تریزومی ۲۱ (سندروم داون):

سندروم داون شایع‌ترین اختلال کروموزومی است.

تقریباً ۹۵٪ افراد مبتلا، تریزومی کروموزوم ۲۱ دارند، بنابراین عدد کروموزومی آن‌ها ۴۷ است. شایع‌ترین علت آن جدا نشدن کروموزوم‌های همولوگ (nondisjunction) است. در ۹۵٪ مبتلایان، کروموزوم اضافی منشأ مادری دارد.

در ۴٪ درصد مبتلایان، تریزومی کروموزوم شماره ۲۱ دیده نمی‌شود و علت ابتلای این افراد، در اغلب موارد، به ارث رسیدن کروموزوم حاصل از جابجایی رابرتسونین (بین کروموزوم ۱۴ یا ۲۲) و ۲۱ در یکی از والدین است. بنابراین این موارد، فامیلیال بوده و de novo نیستند.

یک درصد باقی‌مانده از مبتلایان را افراد موزائیک تشکیل می‌دهند. در واقع، زیگوت طبیعی بوده و سپس در تقسیمات میتوزی زیگوت، در اثر nondisjunction تریزومی ایجاد می‌شود (سلول دختری ۴۵ کروموزومی از بین می‌رود اما سلول دختری ۴۷ کروموزومی (تریزومی ۲۱) به تقسیمات ادامه می‌دهد). در این افراد، برخی سلول‌های این افراد نرمال (۴۶ کروموزومی) بوده و برخی سه نسخه کروموزوم ۲۱ دارند. این افراد، نسبت به دو حالت دیگر، علائم بالینی خفیف‌تری نشان می‌دهند.

مهم‌ترین عامل اثرگذار بر بروز سندروم داون، سن مادر است. در سنین پایین، از هر ۱۵۰۰۰ نوزاد، یک نوزاد مبتلاست اما در سنین

(Xq): شایع‌ترین ایزو کروموزوم در نوزادان زنده متولد شده (به هم پیوستن دو بازوی بلند کروموزوم X به هم). این حالت باز هم مانند 45,X به سندروم ترنر می‌انجامد (در ۱۵٪ موارد ترنر). در این حالت با وجود مونوزومی از نظر بازوی کوتاه X، تعداد کروموزوم‌ها طبیعی است.

46,XY,del(16)(p11.2p13.1): حذف‌شدگی پاراسنتریک (هر دو روی یک بازو) در دو جایگاه (p13.1 و p11.2) کروموزوم ۱۶ – که با تکامل طبیعی سازگار است.

46,XY,r(14): کروموزوم ring که عواقب وخیمی به دنبال دارد.

در بیمارستان‌های اطفال، نیم تا ۱ درصد از نوزادان زنده متولد شده، دارای درجاتی از اختلالات کروموزومی هستند اما این آمار در مورد جنین‌ها بسیار بالاتر بوده و تقریباً در ۷/۵٪ از بارداری‌ها، در جنین یک نوع ناهنجاری کروموزومی وجود دارد که در بسیاری از موارد با حیات سازگار نیست و موجب سقط جنین می‌شود. در واقع گمان می‌رود که بسیاری از سقط‌های سه ماهه اول بارداری (۵۰٪)، به علت ناهنجاری‌های کروموزومی (به‌ویژه پلی‌پلوئیدی) جنین است.

انواع اختلالات کروموزومی (سیئوژنتیک):

بیماری‌های سیئوژنتیک، به دو گروه عمده تقسیم می‌شوند:

اختلالات کروموزومی که کروموزوم‌های اتوزوم در آن‌ها درگیرند.

اختلالات کروموزومی که کروموزوم‌های جنسی در آن‌ها درگیرند.

دو مثال شایع از این دسته:

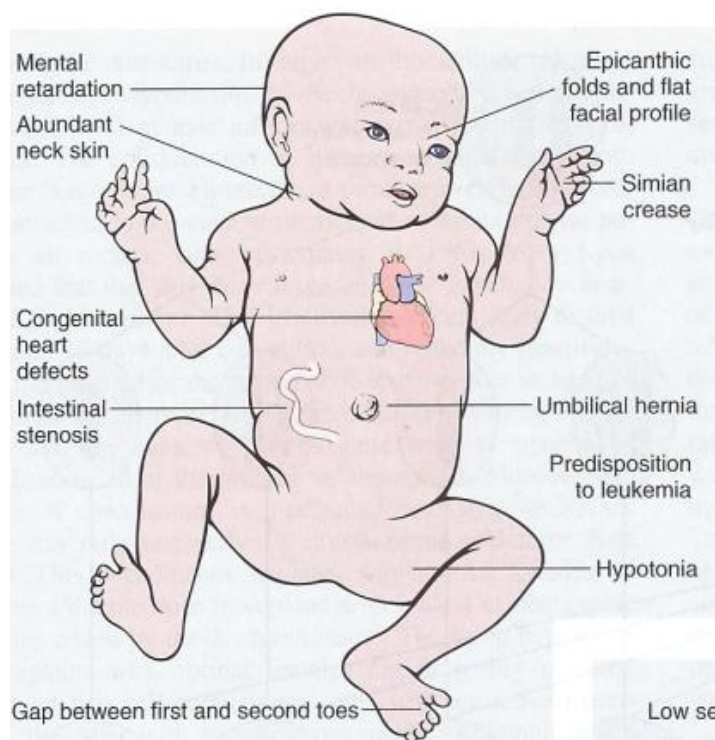
مثال ۱: سندروم کلاین‌فلتر: مردی دارای یک کروموزوم X اضافی. افراد مذکری که حداقل دو کروموزوم X دارند، دچار هایپوگنادیسم و ناباروری می‌شوند.

مثال ۲: سندروم ترنر: زنی با یک کروموزوم X

ویژگی‌های کلی ناهنجاری‌های کروموزومی:

- از دست دادن محتوای کروموزومی، عوارض شدیدتری را نسبت به سایر اختلالات کروموزومی ایجاد می‌کند.
- محتوای کروموزومی اضافه می‌تواند به صورت یک کروموزوم کامل اضافی و یا اضافه شدن بخشی از یک کروموزوم (رابرتسونین) باشد.

جزوه ۹۴: تمام مبتلایان بالای ۴۰ سال به صورت بالقوه دچار تغییرات نوروپاتولوژیک و نورودژنراتیو به ویژه آلزایمر می‌شوند. محققین معتقدند که بازوی بلند کروموزوم ۲۱ در ایجاد بیماری‌های دژنراتیو همچون آلزایمر نقش دارد.



اساس مولکولی سندروم داون:

کروموزوم ۲۱ حدود ۳۰۰ ژن دارد. یک ناحیه ۵ مگابازی به عنوان ناحیه بحرانی (critical) سندروم داون شناخته شده است که اضافه بودن این ناحیه سبب بروز بیماری می‌شود (نه لزوماً اضافه بودن یک کروموزوم ۲۱ کامل). به‌ویژه دو ژن در این ناحیه، عملکرد NFAT (فاکتور هسته‌ای T cell فعال شده) را تنظیم می‌کنند. NFAT یک فاکتور رونویسی پلئومورفیک است که بسیاری ژن‌های هدف در مسیر تکامل و ایمنی را تنظیم می‌کند.

رایبیز: اساس مولکولی این بیماری هنوز مبهم باقی مانده است.

بالتر، احتمال بالاتر می‌رود، به طوری که از هر ۲۵ نوزاد متولدشده از مادران بالای ۴۵ سال، یکی به سندروم داون مبتلاست. علائم بالینی: مهم‌ترین علامت بیماری، عقب‌افتادگی ذهنی است که معمولاً هم شدید است (IQ بین ۲۵ تا ۵۰).

سایر علائم:

- ✓ چین‌های اپیکانتال (چین پوستی روی پلک بالایی که گوشه داخلی چشم را پوشانده) و صورت و بینی پهن و گوش و دهان کوچک
- ✓ دست و انگشتان کوتاه
- ✓ فاصله بین مفاصل استخوان‌های جمجمه
- ✓ نقاط سفیدرنگ روی چشم
- ✓ معمولاً مقدار پوست گردن این افراد بیشتر از حالت طبیعی است و در کف دستشان، یک خط عرضی به نام simian crease دیده می‌شود.

جزوه ۹۴: در این بیماران، فاصله‌ای بین انگشت شست و انگشت دوم وجود دارد که می‌تواند یک نشانه تشخیصی در زمان معاینه نوزاد باشد.

- ✓ ۴۰٪ این افراد از ناهنجاری‌های قلبی رنج می‌برند که مسئول اغلب مرگ‌ومیرها در دوران کودکی آن‌هاست.
- ✓ عفونت‌های شدید در اثر نقص ایمنی (علت نقص ایمنی مشخص نیست)
- ✓ لوسمی مگاکاریوبستی حاد (۱۰ تا ۲۰ برابر افراد سالم)

رایبیز: هر دو نوع لوسمی (سرطان خون) لنفوبلاستیک و لوسمی میلوئیدی حاد رخ می‌دهد.

- ✓ در لوله گوارش ممکن است تنگی (stenosis) داشته باشند. همچنین فتخ ناف در برخی دیده می‌شود.
- ✓ معمولاً هنگامی که به دنیا می‌آیند، عضلاتی هایپوتون و شل دارند (فاقد تونوسیتة طبیعی).
- ✓ متوسط سن فوت: ۴۷
- ✓ آلزایمر زودرس در دهه‌های ۳۰ و ۴۰

سندروم حذف 11۲۲q:

علائم بالینی:

- ✓ اختلالات قلبی مادرزادی
- ✓ ناهنجاری‌هایی در کام
- ✓ اختلال در صورت
- ✓ تأخیر در رشد (اختلال تکاملی)
- ✓ هایپوپلازی تیموس و در نتیجه، نقص در ایمنی سلولی
- ✓ هایپوپلازی پاراتیروئید که سبب هایپوکلسمی می‌شود.
- ✓ افزایش احتمال ابتلا به سایکوز، اسکیزوفرنی و اختلالات دوقطبی

۱- Lyonization کروموزوم‌های X - یعنی یکی از کروموزوم‌های X به صورت طبیعی غیرفعال است و بنابراین فقدان یک X، تظاهرات بالینی شدیدی ایجاد نمی‌کند.

۲- مقدار کمی از اطلاعات ژنتیکی روی کروموزوم Y وجود دارند و بنابراین افزایش تعداد کروموزوم‌های Y به خوبی تحمل می‌شود. ژن تمایز جنس، ژن SRY است که روی بازوی کوتاه کروموزوم Y وجود دارد. برای مذکر بودن یک فرد، حضور این ژن کافی است و نیازی به کل کروموزوم Y نیست.

Lyonization

در فرد مؤنث، تنها یک کروموزوم X فعال است و بنابراین مثلاً فرد 48XXXX تنها یک کروموزوم X فعال دارد.

غیر فعال شدن کروموزوم X و تبدیل آن به جسم بار (barr body) در اوایل دوران رویانی (۱۶ روز پس از لقاح در مرحله بلاستوسیست) صورت می‌گیرد.

زنان طبیعی، از این نظر موزائیسیم دارند. یعنی در برخی سلول‌ها، کروموزوم X مادری و در برخی، کروموزوم X پدری فعال است.

سندروم کلاینفلتر:

افراد مذکر مبتلا به این سندروم، دچار هایپوگنادیسم می‌شوند. این افراد حداقل دو کروموزوم X داشته و ۱ یا تعداد بیشتری کروموزوم Y دارند که شایع‌ترین حالت، 47,XXY است.

افزایش سن مادر و قرار گرفتن مادر یا پدر در معرض پرتو، ریسک ابتلای فرزند به این سندروم را افزایش می‌دهد.

۱۵٪ از این بیماران، دارای الگوهای موزائیک زیر هستند:

- 46,XY/47,XXY
- 47,XXY/48,XXXY

در مورد اول (حضور یک رده سلولی 46,XY در موزائیسیم)، علائم بالینی خفیف‌ترند.

جزوه ۹۴: کروموزوم X اضافه می‌تواند منشأ مادری یا پدری داشته باشد.

این بیماری با دو نام سندروم دی‌جرج (DiGeorge) و سندروم velocardiofacial نیز شناخته می‌شود:

سندروم دی‌جرج: نقص ایمنی سلولی و هایپوکلسمی

سندروم velocardiofacial: نقص ایمنی خفیف، اختلال در صورت، اختلالات قلبی مادرزادی و اختلال تکاملی

رابینز: تغییرات در اندازه و محل حذف، مسئول تغییرات بالینی متعدد در این افراد است.

تشخیص این بیماری می‌تواند با زمینه بالینی مورد شک قرار گیرد ولی فقط توسط شناسایی حذف با روش FISH تأیید می‌شود

جزوه ۹۴: سندروم velocardiofacial فرم شدیدتر این بیماری است اما نسبت به سندروم دی‌جرج، نقص سلول‌های T در آن خفیف‌تر است.

اختلالات سیتوژنتیک مربوط به کروموزوم‌های جنسی:

نرخ اختلالات کروموزوم‌های جنسی که با حیات سازگارند، از 45,X تا 49,XXXXY متغیر است.

چنین اختلالات بزرگی در مورد کروموزوم‌های اتوزومال تحمل نمی‌شود.

به دو علت، تحمل بالاتری نسبت به اختلالات کروموزوم‌های جنسی وجود دارد:

علائم بالینی:

✓ شایع ترین علت هایپوگنادیسم در افراد مذکر

✎ نکته: افراد مبتلا به سندروم کلاین فلتر می توانند تنها هایپوگنادیسم داشته باشند و علامت دیگری بروز ندهند.

✎ نکته: در واقع کلاین فلتر، هایپوگنادیسم مذکر و ترنر هایپوگنادیسم مؤنث است.

✓ اکثر بیماران: افزایش قد به دلیل بلند بودن پا

✓ کاهش علائم ثانویه جنسی مانند کاهش موهای صورت، بدن و ناحیه پوبیس و ژنیکوماستی (بزرگی پستان)

✓ آتروفی بیضه ها، کاهش تستوسترون در سرم

جزوه ۹۴: در این افراد، سطح گنادوتروپین ادراری افزایش می یابد.

✓ بیماران به ندرت می توانند بارور باشند (در حالت موزائیسیم اول)

✓ نقص در اسپرماتوژنز - هالینیزه شدن توبول های بیضه

جزوه ۹۴: لوله های سمی نفروس، فیبروزه و هیالینه هستند.

رایبیز: در مقابل، سلول های لیدینگ به دلیل هایپرپلازی آشکار مربوط به فقدان توبول ها، غالب هستند.

✓ درجاتی از عقب ماندگی ذهنی ولی معمولاً خفیف بوده و در برخی موارد، حتی قابل تشخیص نیست. اما به طور کلی، با افزایش تعداد کروموزوم X، هوش کاهش می یابد.

✓ اختلالات مرتبط با این سندروم: سرطان پستان (۲۰ برابر مردان دیگر)، تومورهای extragonadal سلول - های زایا و بیماری های خودایمنی نظیر SLE

سندروم ترنر:

سندروم ترنر، هایپوگنادیسم اولیه در افراد مؤنث به دلیل مونوزومی کامل یا نسبی بازوی کوتاه کروموزوم X است.

۵۷٪ افراد مبتلا، X, 45 هستند و سایرین، موزائیسیم داشته یا دچار اختلالات ساختاری کروموزوم X (مانند ایزو کروموزوم X) هستند.

علائم بالینی:

✓ افرادی که X, 45 هستند (ترنر کلاسیک)، علائم شدیدتری داشته و در زمان تولد یا اوایل کودکی تشخیص داده می شوند.

✓ عقب ماندگی تکاملی و قد کوتاه

✓ برآمدگی پس گردن به دلیل اتساع مجاری لنفاوی در شیرخواران و web (گردن پره دار یا پرده گردنی) در کودکان بزرگتر

✓ افزایش قوس کام

✓ لنفادم دست و پا

✓ پهن شدگی قفسه سینه (فاصله زیاد از هم دو نیپل)

✓ محل رشد مو در خلف گردن، پایین تر از محل رشد مو در افراد طبیعی است.

✓ ناهنجاری های مادرزادی: کلیه نعل اسبی، دریچه آئورتی دو لته و انقباض (coarctation) آئورت

✓ شایع ترین علت مرگ در کودکی: اختلالات قلبی - عروقی

✓ کاهش صفات ثانویه جنسی، کوچک بودن ناحیه ژنیتال و پستان ها و کم بودن موی عانه

✓ ناباروری به دلیل تخمدان های فیبروزه و آتروفیک

✓ اکثر این بیماران آمنوره اولیه دارند (دیرتر به سن قاعدگی می رسند)

✓ معمولاً از نظر ذهنی طبیعی هستند.

✓ هایپوتیروئیدیسم در نیمی از آنان دیده می شود.

جزوه ۹۴: ممکن است شدت بیماری آن قدر کم باشد که حتی تا

۱۸ سالگی هم علامتی ایجاد نشود. این افراد معمولاً به دلیل آمنوره به پزشک مراجعه می کنند.

هایپوتیروئیدیسم ناشی از اتوانتی بادی ها به ویژه در حالت ایزو کروموزوم X دیده می شود.

رایبیز: در بزرگسالان ترکیب قد کوتاه و آمنوره اولیه باید شک قوی به سندروم ترنر را ایجاد کند.

علامت دیگر در افراد مبتلا به سندروم ترنر: کوبیتوس والگوس (افزایش زاویه بازوها)

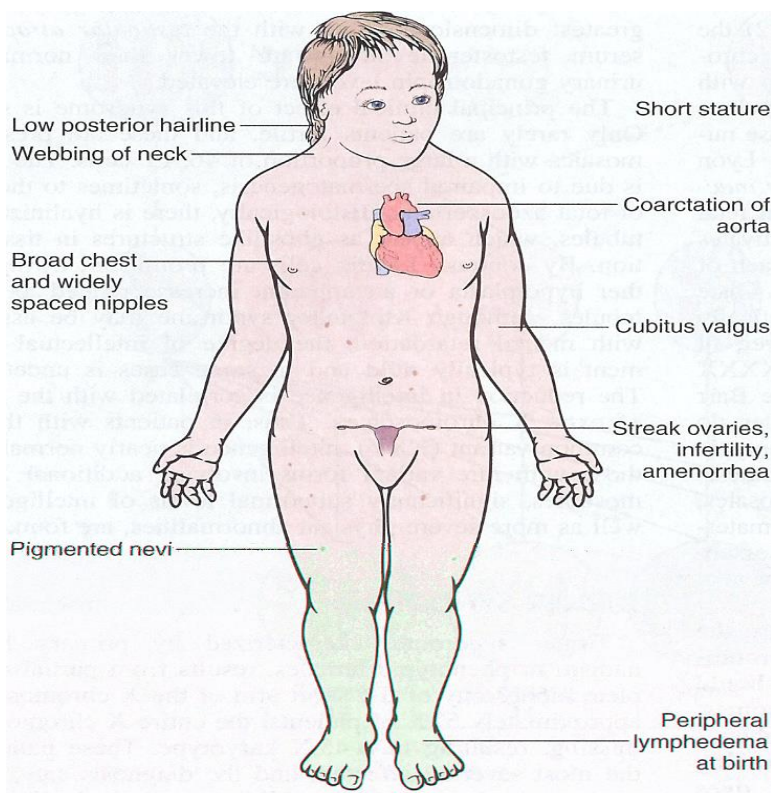
بیماری‌های تک‌ژنی با الگوهای توارث غیرنمادین (atyoic):

سه گروه از اختلالات ژنتیکی وجود دارند که از الگوهای کلاسیک طبیعی (قوانین مندلی وراثت) تبعیت نمی‌کنند:

- بیماری‌های ناشی از موتاسیون‌های تکرار توالی‌های سه نوکلئوتیدی
- بیماری‌های ناشی از موتاسیون‌های DNA میتوکندریایی
- بیماری‌های همراه با نقش‌پذیری ژنومی (genomic imprinting)

مثالی از موتاسیون تکرار توالی‌های سه نوکلئوتیدی:

سندروم X شکننده:



اصلاح نظریه لیون (Lyonization):

گروهی به نظریه لیون (Lyonization) ایراد گرفتند و گفتند اگر طبق این نظریه، همواره فقط یک کروموزوم X فعال باشد، پس نباید انتظار بیماری‌هایی همچون ترنر را داشته باشیم. پس نظریه را تا حدودی تغییر دادند به این صورت که:

۱- آن X که طی امبریونز در تمام سلول‌ها غیر فعال شده، به طور انتخابی قبل از میوز اول در germ cells دوباره فعال می‌شود.

۲- هر دو نسخه بعضی ژن‌های کروموزوم X در بسیاری سلول‌های سوماتیک فعال می‌مانند و تمام کروموزوم X غیر فعال نمی‌شود. در واقع برای گامتوژن و تکامل کامل جنین مؤنث، باید هر دو نسخه بعضی از ژن‌ها فعال باشند. برای مثال، ژن‌های homebox روی کروموزوم X (و نیز کروموزوم Y)، در تکامل و رشد نقش دارند.

رایبیز: مطالعات اخیر نشان داده‌اند ۲۱٪ ژن‌ها روی بازوی کوتاه کروموزوم X و تعداد کمتری (۳٪) روی بازوی بلند X، از غیرفعال شدن می‌گریزند. این امکان عواقبی بر اختلالات مونوزومی کروموزوم X (سندرم ترنر) دارد.

تقویت (amplification) مجموعه‌های سه‌نوکلئوتیدی درون ژن، بر روی عملکرد آن ژن اثر می‌گذارد.

مردانی که به این سندروم دچار می‌شوند، عقب‌ماندگی ذهنی خفیف تا شدید را نشان می‌دهند. یکی از شایع‌ترین دلایل عقب‌ماندگی ذهنی خانوادگی (familial MR)، این سندروم است.

رایبیز: دومین علت شایع عقب‌ماندگی ذهنی بعد از سندروم داون، سندروم X شکننده است.

فنونپ فیزیکی مربوط به این بیماری که لزوماً همیشه دیده نمی‌شوند: صورت کشیده و پیشانی پهن با مندیبل بزرگ، گوش‌های بزرگ برگشته به سمت جلو، استرابیسم و افزایش قوس کام اما در ۹۰٪ افراد مبتلا، macroorchidism (بزرگی بیضه) دیده می‌شود.

در سندروم X شکننده، موتاسیون در Xq27.3 روی ژن FMR1 رخ داده و تعداد توالی‌های سه‌تایی حاوی C و G افزایش می‌یابد. گفتیم که در افراد طبیعی، تعداد توالی‌های CGG در این جایگاه، ۲۹ است. در full mutation، تعداد این توالی‌ها به ۲۰۰ تا ۴۰۰۰

بیماری‌های حاصل از موتاسیون در ژن‌های میتوکندری:

چندین ژن روی DNA میتوکندری کدکننده آنزیم بوده و در فسفریلاسیون اکسیداتیو دخالت دارند.

ژن‌های میتوکندریایی از مادر به فرزند پسر و دختر منتقل می‌شوند.

خوشبختانه بیماری‌های نادری در این گروه جای می‌گیرند.

نوروپاتی ارثی عصب بینایی لبر (LHON)، یک بیماری نوروژنراتیو با کاهش پیش‌رونده و دو طرفه دید مرکزی است که به نابینایی می‌انجامد.

این بیماری‌ها نیز از هر نسلی به نسل بعد تشدید می‌شوند.

بیماری‌های همراه با نقش‌پذیری ژنومی:

در چند ژن، بسته به این که الل مربوط به پدر فعال باشد یا مادر، تفاوت‌های عملکردی وجود دارد و بسته به این که موتاسیون در الل کدام والد رخ بدهد، نوع بیماری متفاوت است. به بیانی دیگر، الل‌های این ژن‌ها عملکرد یکسان ندارند.

رایبزنز: این تفاوت‌ها از یک روند اپی‌ژنتیک به نام نقش‌پذیری ژنومی ناشی می‌گردد که توسط آن ژن‌های خاص در طی گامتوژن پدري و مادري به صورت متمایزی غیرفعال می‌شوند.

نقش‌پذیری مادری (maternal imprinting) به خاموشی نسخه‌برداری (transcriptional silencing) الل مادری گفته می‌شود و نقش‌پذیری پدري (paternal imprinting) به معنی غیر فعال شدن الل پدري است.

پس در نقش‌پذیری مادری، از روی الل پدري رونویسی می‌شود زیرا الل مادر دچار موتاسیون شده است و بالعکس.

نقش‌پذیری در تخمک یا اسپرم رخ می‌دهد؛ یعنی در این مرحله، طی روندهایی مانند متیلاسیون بیان الل خاصی کاهش می‌یابد و بعد به صورت پایداری به سلول‌های سوماتیک مشتق شده از زیگوت منتقل می‌گردد.

سندروم پرادر- ویلی (PWS): در ۶۰ تا ۷۵ درصد این بیماران، حذف بینابینی در الل پدري 15q12 قابل شناسایی است (paternal imprinting). علت این اتفاق، Uniparental (UPD) disomy است. مبتلایان به پرادر- ویلی افراد کوتاه‌قد و

می‌رسد و در premutation، افراد ناقل بوده و ۵۲ تا ۲۰۰ توالی دارند. افراد ناقل می‌توانند مؤنث یا مذکر باشند.

طی نسل‌های متوالی، در فرایند اووژنز (انتقال از مادر به پسر)، premutation به full mutation تبدیل شده و نسل به نسل، تعداد توالی‌ها و در نتیجه، علائم بیماری شدت می‌یابد.

جزوه ۹۴: anticipation: پدیده‌ای که به موجب آن، خصوصیات بالینی سندروم X شکننده با هر تجدید نسلی بدتر می‌شود. انگار که جهشی به طور فزاینده در طی انتقال از یک مرد به نوه مذکرش و نسل‌های بعدی، آسیب‌رسان می‌شود.

۳۰٪ زنان ناقل، نارسایی زودرس تخمدان (premature ovarian failure) در سنین ۳۰ تا ۳۵ سالگی (قبل از ۴۰) داشته و ۳۰٪ مردان ناقل، سندروم نوروژنراتیو پیش‌رونده‌ای را نشان می‌دهند که در دهه ششم زندگی آغاز می‌شود:

لرزش (tremor)/ آتاکسی، لرزش ارادی (intention tremor) و آتاکسی مخچه‌ای که می‌تواند به پارکینسون منجر شود.

لرزش ارادی: لرزش هنگام شروع حرکت ارادی

یک بیماری نوروژنراتیو دیگر (هانتینگتون):

در هر بیماری، آستانه‌ای که از آن به بعد، premutation به full mutation تبدیل می‌شود، متفاوت است.

در سندروم X شکننده این اتفاق طی اووژنز رخ می‌دهد اما در هانتینگتون (که آن هم حاصل موتاسیون تکرار توالی‌های سه‌تایی است)، طی اسپرماتوژنز این تبدیل اتفاق می‌افتد.

موتاسیون می‌تواند در هر جایی از ژن رخ دهد.

اگر در نواحی غیر کدکننده (که ترجمه نمی‌شوند) رخ دهد (مانند سندروم X شکننده)، سبب سرکوب سنتز پروتئین می‌شود (loss of function).

اما اگر بر نواحی کدکننده اثر بگذارد (مانند هانتینگتون)، پروتئین‌های غیرطبیعی در عملکرد پروتئین‌های طبیعی تداخل ایجاد می‌کند (gain of function).

نسبتاً چاقی هستند، دست و پای کوچک، هایپوتونی عضلات، کندی در تکلم و حرکت، هایپوگنادیسم و ناباروری از دیگر مشخصه‌های این سندروم است.

سندروم آنجلمن (AS) (happy puppet syndrome): حذف بینابینی در الل مادری 15q12 رخ داده است (maternal imprinting). انجلمن علامت بالینی خاصی دارد. فرد مبتلا، شبیه عروسک خوشحال (دلچک شاد) است و چون در هنگام راه رفتن نمی‌تواند تعادل خود را حفظ کند (راه رفتن آتاکسیک)، به چپ و راست متمایل می‌شود، خنده‌های نامتناسبی هم دارد. این افراد تشنج هم دارند.

👉 **نکته:** هر دو بیماری فرد را دچار عقب‌ماندگی ذهنی می‌کنند.